

ORIGINALES

Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados

Raquel Seco-Melantuche*, Olga Delgado-Sánchez y Laura Álvarez-Arroyo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Resumen

Objetivo: Los objetivos del estudio fueron conocer la incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos, los medicamentos implicados y establecer la actividad del farmacéutico para su prevención y resolución.

Método: Se realizó un estudio prospectivo entre Junio y Diciembre de 2009 en mayores de 18 años ingresados con trombocitopenia.

Se consideraron medicamentos asociados a trombocitopenia los incluidos en una base de datos elaborada a partir de bibliografía. En caso de sospecha, se recomendaba al médico suspender, disminuir dosis o monitorizar el fármaco y se realizaba el seguimiento del recuento plaquetario para clasificar la relación entre fármaco y trombocitopenia.

Resultados: Se incluyeron 273 pacientes (61,5% hombres), edad media 60 ± 15 años. La estancia media fue de 18 ± 17 días. La incidencia de trombocitopenia fue de un 2,26%. Los servicios más implicados fueron Hematología (56), Medicina Intensiva (48) y Oncología (40).

La trombocitopenia fue moderada en un 69% de los casos, en un 26 % leve y en un 5% grave.

Hubo 8 casos de trombocitopenia inducida por fármacos (incidencia 0,063%), resueltos en una media de 7,6 días. Los medicamentos relacionados fueron enoxaparina (2), linezolid (2), tacrolimus (2), timoglobulina (1) y heparina (1). Se recomendó al médico suspender el fármaco (2), disminuir la dosis (3) o monitorización (3), con una aceptación del 100%.

Conclusiones: La validación farmacéutica debe incorporar la valoración del recuento plaquetario, porque puede contribuir tanto a la identificación precoz de una trombocitopenia, como al seguimiento del recuento plaquetario en pacientes en tratamiento con fármacos relacionados con trombocitopenia.

PALABRAS CLAVE

Trombocitopenia; Trombocitopenia inducida por fármacos; Validación Farmacéutica.

Incidence of drug-induced thrombocytopenia in hospitalized patients

Abstract

Objective: To find out the incidence of drug-induced thrombocytopenia and which medications are implicated, and to establish pharmaceutical activity for its prevention and resolution.

Methods: A prospective study was conducted between June and December 2009 in hospitalized patients over 18 years of age with thrombocytopenia. The medications considered to be associated with thrombocytopenia were included in a database drawn up from the bibliography. In a suspected case, the doctor was recommended to discontinue, decrease the dosage or keep the drug under observation; and a follow-up of the patient's platelet count was made in order to classify the relationship between the drug and thrombocytopenia.

Results: 273 patients were included (61.5% men) with a mean age of 60 ± 15 years. Mean stay was 18 ± 17 days. TCP incidence was 2.26%. The services most involved were Haematology (56), Intensive Care Medicine (48) and Oncology (40). TCP was moderate in 69% of cases, mild in 26 % and severe in 5%. There were 8 cases of drug-induced thrombocytopenia (0.063% incidence), which were resolved in an average of 7.6 days. The medications related were enoxaparin (2), linezolid (2), tacrolimus (2), thymoglobulin (1) and heparin (1). The doctor was recommended to discontinue the drug (2), decrease the dosage (3) or keep it under observation (3), with 100% acceptance.

Conclusions: Pharmaceutical validation must incorporate an assessment of the platelet count, as it may contribute both to early identification of thrombocytopenia, and to following up platelet counts in patients receiving therapy with thrombocytopenia related drugs.

KEYWORDS

Thrombocytopenia; Drug-induced thrombocytopenia; Pharmaceutical Validation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rachelseco@hotmail.com (Raquel Seco-Melantuche).

Introducción

La trombocitopenia (TCP) es el descenso del número de plaquetas circulantes en la sangre por debajo de 100.000-150.000/mm³ y se puede manifestar con sangrados espontáneos que van desde simples equimosis o petequias, a hemorragias graves. Según el recuento plaquetario se clasifica en leve (>50.000/mm³), moderada (10.000-50.000/mm³) o grave (<10.000/mm³). La TCP es el resultado de uno o más de tres procesos: 1) disminución de la producción por la médula ósea (origen central); secuestro, por lo general en un bazo crecido (origen secuestro) y/o 3) mayor destrucción de las plaquetas (origen periférico)¹.

La trombocitopenia inducida por fármacos (TCPIF) se puede producir por toxicidad directa sobre la médula ósea, dando lugar a una menor producción de plaquetas (agentes quimioterápicos), o por destrucción de las mismas mediante un mecanismo que puede estar o no mediado por inmunidad².

La incidencia de la TCPIF no se conoce con exactitud, ya que la notificación de casos es voluntaria y no se han realizado estudios diseñados con este fin. En base a diversos estudios epidemiológicos en Estados Unidos y Europa, la incidencia mínima estimada es de alrededor de 10 casos por millón de habitantes/año; sin embargo, esta estimación podría ser mucho más alta para determinadas poblaciones específicas como los pacientes hospitalizados³ y se estima que un 25% de los pacientes críticos desarrollan TCPIF⁴. Por otra parte, la incidencia de TCPIF varía según los medicamentos, con valores desde un 5% hasta un 40% en pacientes que reciben heparina⁵, mientras que para otros fármacos es inferior al 1%. Los fármacos que se han relacionado de forma más frecuente con la aparición de TCPIF son alcaloides de Cinchona (quinina/quinidina), sulfonamidas, AINEs, diuréticos, anticonvulsivantes y tuberculostáticos².

El diagnóstico de TCPIF se establece de forma empírica según la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de TCP, así como la recurrencia de TCP tras la reexposición al mismo. Además, debe descartarse antes la pseudotrombocitopenia, una interferencia analítica que se produce por la aglutinación de plaquetas *in vitro*, cuando se emplea EDTA como anticoagulante^{4,6}.

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios *in vitro* es importante para confirmar la etiología de la TCPIF⁷. Se pueden usar diversos métodos para detectar anticuerpos antiplaquetarios fármaco-dependientes, pero no hay datos de sensibilidad y especificidad para establecer relación de causalidad; además, otras limitaciones son que estas técnicas analíticas no están disponibles de rutina y que se pueden detectar anticuerpos antiplaquetarios en pacientes que no desarrollan TCP. Por esto la decisión de finalizar el tratamiento con uno o más fármacos de los que toma el paciente se suele basar en la evidencia clínica^{5,8}.

Es importante la rápida identificación y la eliminación del agente causal antes de que se produzca una hemorragia o, en el caso de la heparina, se produzca trombosis. Es esencial la revisión exhaustiva de la lista de fármacos administrados al paciente y la suspensión temprana de aquel que sea sospechoso de producir la TCP. Decidir qué fármaco/s suspender a menudo representa un dilema clínico⁴.

Los objetivos del estudio fueron conocer la incidencia de TCPIF en pacientes ingresados, los medicamentos que la producen y establecer una actividad sistemática del farmacéutico para su prevención y resolución.

Método

Población y diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo de intervención durante 6 meses (Junio a Diciembre de 2009) en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel de referencia. Diariamente se revisaron los pacientes ingresados con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³ mediante el programa de Análisis Clínicos TDR-Bayer®. Se excluyeron los pacientes con edad <18 años, ya que la PTI en la población infantil es una enfermedad aguda que se resuelve espontáneamente y no podría ser distinguida de la TCPIF.

Una vez identificados los pacientes con TCP se realizaba un diagnóstico diferencial de la misma, para excluir aquellos pacientes con otras patologías clínicas que la producen habitualmente (Tabla 1) y seleccionar aquellos casos de pacientes en los que la TCP pudiera estar causada por algún fármaco sospechoso (Tabla 2). Para ello se consultaron los informes clínicos en el programa Hp-Doctor o la historia clínica.

En ausencia de otra patología que explicara el origen de la TCP, se revisaba el tratamiento que llevaba el paciente en el sistema de prescripción electrónica Prescriwin (Baxter®), para determinar si la TCP podría estar relacionada con alguno de los medicamentos, ya que en la mayoría de los casos el diagnóstico de la TCPIF se realiza por sospecha tras exclusión de otras causas médicas posibles.

En caso de sospecha de TCPIF se comunicaba al médico responsable del paciente tanto la presencia de TCPIF y los fármacos sospechosos implicados, como la recomendación a seguir, que se hacía en base al algoritmo de manejo de trombocitopenia inducida por fármacos que se detalla en la figura 1, así como individualizando la decisión según las características individuales de cada paciente.

En el manejo de la TCPIF lo más importante a tener en cuenta es la gravedad de la TCP y en el caso de clasificarla como grave (recuento de plaquetas <10.000/mm³) la recomendación es suspender el fármaco responsable, debido al elevado riesgo de sangrado y a que se puede ver comprometida la vida del paciente. En el caso de

Tabla 1. Clasificación de la trombocitopenia (TCP) según el mecanismo de producción y patologías asociadas

TCP Central	TCP por secuestro	TCP Periférica
Infecciones víricas	Hepatopatías	Púrpura trombocitopénica idiopática
Anemia de Fanconi	Hiperesplenismo	Lupus eritematoso sistémico
Anemia aplásica		Coagulación intravascular diseminada
Quimioterápicos		Púrpura trombocitopénica trombótica
Radiaciones		Síndrome urémico hemolítico
Abuso de alcohol		Síndrome antifosfolípido
Déficit de vit B12 y folatos		Infección HIV
Leucemias		Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas
Linfomas		Destrucción física de plaquetas
Síndromes mielodisplásicos		Shock séptico

Tabla 2. Medicamentos que se consideraron como posibles causantes de TCPIF

Abciximab	Clorpromazina	Etrenitato	Linezolid	Paminosalicílico	Sales de oro
Acetaminofeno	Clorpropamida	Famotidina	LPV/ RTV	PegINF α -2a	Sevoflurano
Acetazolamida	Cimetidina	Fenitoína	L-triptófano	Penicillamina	Simvastatina
Aciclovir	Ciprofloxacino	Fenobarbital	Mesalamina	Penicilina	Sodio salicilato
AAS	Claritomicina	Fluconazol	Metilfenidato	Pentoxifilina	Sulfadiazina
Adefovir	Clopidogrel	Flufenazina	Metildopa	Piperacilina	Sulfametoxipiridina
Alopurinol	Clordiazepóxido	Furosemida	Milrinona	Pirazinamida	Sulfapiridina
Aminoglutetamida	Clozapina	Fusidico	Minoxidilo	Piroxicam	Sulfasalazina
Amiodarona	Cocaína	Ganciclovir	Morfina	Plicamicina	Sulfatiazol
Ampicilina	Ciclosporina	Gentamicina	Moxalactam	Prednisona	Suramina
Amrinona	Desmopresina	Haloperidol	Naproxeno	Procainamida	Teicoplanina
Anfotericina B	Diazepam	Heparinas	Nifedipino	Proclorperazina	Temozolamida
Atorvastatina	Diazóxido	Hidralazina	Nitroglicerina	Protamina	Terbinafina
Bentazepam	Diclofenaco	Hidroclorotiazida	Nitroprusiato	Primetamina	Ticlopidina
Benzotropina	Digoxina	Hidroxiurea	Octreótido	Quinidina	Tirofibán
Bleomicina	Efalizumab	Indinavir	Olanzapina	Quinina	Tobramicina
Captopril	FTC/ TDF	Interferon	Ondansetrón	Ranitidina	Tranilcipromina
Carbamazepina	Enalapril	Isoniazida	Ortofibán	Remoxiprida	Trastuzumab
Cefotetán	Eptifibatida	Itraconazol	Oxaliplatino	Rifampicina	Trimetoprim/sulfametoxazol
Ceftazidima	Escitalopram	Levamisol	Oxcarbazepina	Rituximab	Valproico
Ceftriaxona	Etanol	Levofloxacino	Oxtetraciclina	Rivabirina	Vancomicina
Cefuroxima	Etambutol	Lidocaína	Oxifenbutazona	Roxifibán	

TCPIF: trombocitopenia inducida por fármacos, AAS: ácido acetilsalicílico, LPV/RTV: lopinavir/ritonavir, FTC/TDF: emtricitabina/tenofovir

TCP leve-moderada la recomendación también sería de suspender el fármaco, pero la actitud a seguir depende fundamentalmente de si existen alternativas terapéuticas

ya que suspenderlo no siempre es posible. En el caso de suspender el fármaco además se realiza monitorización de plaquetas para ver la evolución que consiste en

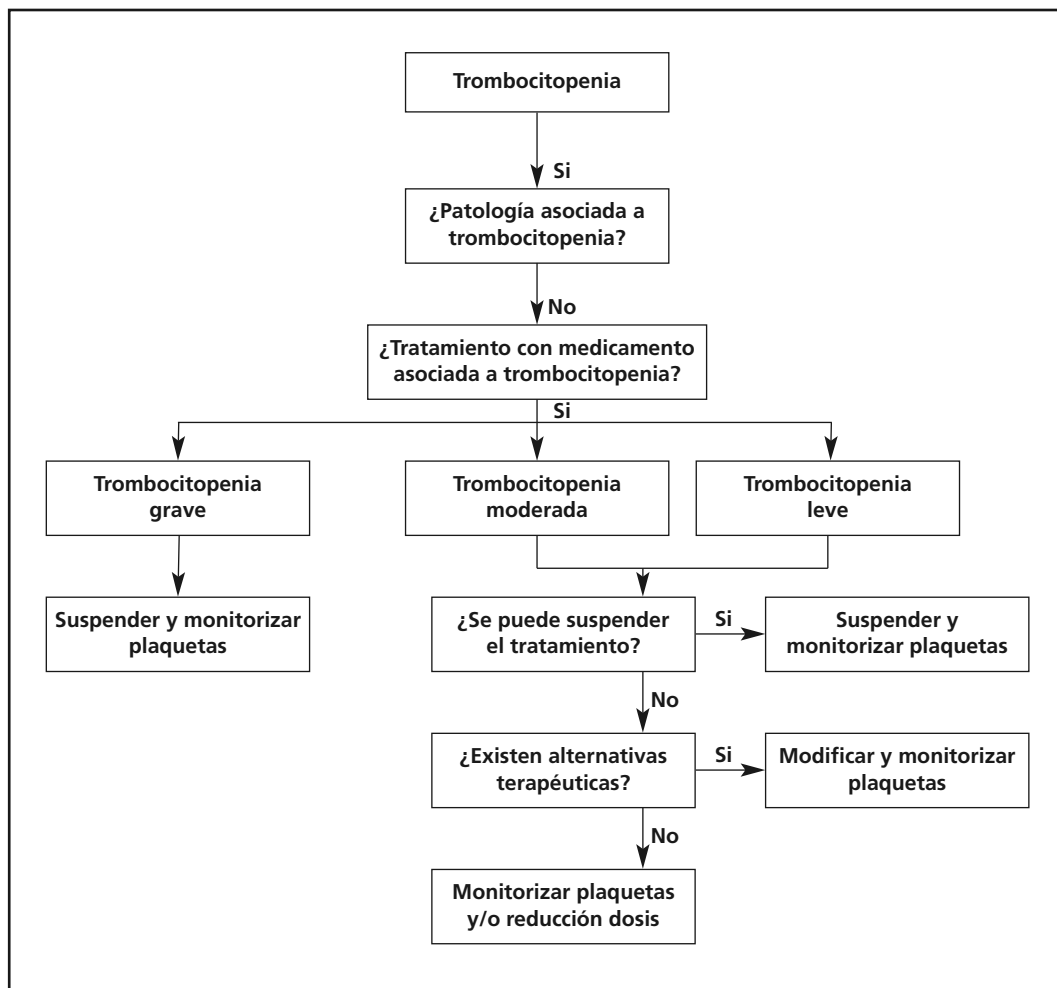


Figura 1. Algoritmo manejo trombocitopenia inducida por fármacos.

realizar un recuento de plaquetas cada 24 horas hasta la normalización de las mismas o alta hospitalaria del paciente. 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 el recuento de plaquetas dado que son trombocitopenias leves-moderadas en las que el riesgo de sangrado es menor. En algunos casos en los que no se dispone de otra alternativa terapéutica se puede valorar reducir la dosis del fármaco. En cualquier caso este algoritmo era orientativo y las decisiones clínicas se individualizaban en función del balance beneficio/riesgo en cada paciente.

Posteriormente se realizó el seguimiento del paciente y del número de plaquetas para intentar establecer la relación causal y el grado de evidencia entre la administración del fármaco y la TCP.

La TCP se clasificó según la gravedad y el origen. Las sospechas de TCPIF se notificaron al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

Patologías asociadas a TCP

Antes de sospechar TCPIF se revisó que la TCP no se atribuyera a una patología asociada a un bajo recuento

plaquetario. Se elaboró la tabla 1, donde se muestra la clasificación de la TCP según el mecanismo de producción y las causas más frecuentemente asociadas a su aparición^{1,2,4,6}.

Medicamentos relacionados con TCPIF

Previamente al inicio del estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con las palabras clave «drug-induced thrombocytopenia», para conocer los fármacos que se han asociado a la producción de TCPIF. Se incluyeron revisiones sistemáticas de TCPIF en inglés y español. Por otra parte se consultaron los casos de TCPIF notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. Con toda esta información se elaboró una base de datos en Excel con el listado de fármacos más frecuentemente implicados en la producción de TCP, que son los que se consideraron como posibles causantes de TCPIF en el estudio (Tabla 2).

Sin embargo, a pesar de contar con esta lista no se descartaba la posibilidad de que la causa de la TCPIF fuera algún fármaco diferente. Para establecer la relación causal entre un fármaco y la TCPIF se utilizaron los criterios definidos en la tabla 3^{5,7}.

Tabla 3. Criterios estandarizados para evaluar la evidencia de una relación causal entre el fármaco y la TCP

Criterios estandarizados
1. El fármaco sospechoso precede a la TCP y tras la suspensión ésta se resuelve completamente
2. El fármaco ha sido el único administrado antes del inicio de la TCP o se ha seguido con otros fármacos tras la suspensión del mismo con un recuento de plaquetas normal
3. Se excluyen otras etiologías de TCP
4. La reexposición al fármaco produce TCP
Niveles de evidencia (definitivo, probable, posible, improbable)
Definitivo: se encuentran los criterios 1, 2, 3 y 4
Probable: se encuentran los criterios 1, 2 y 3
Posible: solo se encuentra el criterio 1
Improbable: no se encuentra ninguno de los criterios

Análisis estadístico

Se utilizaron medias y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias relativas para las variables cualitativas.

Resultados

Desde Junio a Diciembre de 2009 se ingresaron 12.776 pacientes y se detectaron 289 casos de TCP en 273 pacientes, por lo que la incidencia de TCP fue de un 2,26%. Los pacientes fueron mujeres 105 (38,5%) y hombres 168 (61,5%), con una edad media de 60 ± 15 años; la estancia hospitalaria media fue de 18 ± 17 días.

Clasificación de la TCP

La TCP fue moderada en un 69% de los casos, en un 26 % leve y en un 5% grave.

En cuanto al origen, la mayor parte 126 (41%) correspondieron a TCP de origen central, 81 (29%) fueron de origen periférico y por último hubo 80 (29%) casos de TCP por secuestro. Hubo 2 casos de pseudotrombocitopenia.

Los pacientes estaban ingresados mayoritariamente en los servicios de Hematología con 56 casos (21%), Medicina Intensiva con 48 (18), Oncología con 40 (15), Digestivo y Medicina Interna con 38 (14%).

Las TCP centrales fueron atribuidas mayoritariamente a una aplasia medular asociada a algún tratamiento quimioterápico 51%, seguida de las leucemias 27% y linfomas 15%, siendo ya menos frecuente el síndrome mielodisplásico 3% y las metástasis 4%. De las de origen periférico, las causas fueron el shock séptico (27%) y las hemorragias (26%), y de las TCP por secuestro, 79 se debieron a la presencia de patología hepática de base, y uno a hiperesplenismo.

Trombocitopenia inducida por fármacos

En 8 casos, la TCP se atribuyó a algún fármaco, lo que supone una incidencia de TCPIF en el hospital del 0.063% (figura 2). Estos 8 casos corresponden a 7 pacientes, de los cuales 5 fueron hombres y 2 mujeres, con una edad media de 61 años (24-78). La estancia hospitalaria de estos pacientes estuvo comprendida entre 7 y 67 días, con una media de 30 días. El tiempo hasta la aparición de la TCP fue de una media de 16 días (2-86); 3 pacientes eran de Medicina Intensiva, 2 de Nefrología, uno de Neurología y uno de Medicina Interna. Las características de los 8 casos de TCPIF se puede ver en la tabla 4.

En cuanto a la clasificación de la TCPIF según recuento en 2 de los 8 casos se obtuvieron valores entre 10.000-50.000/mm³ plaquetas (moderada) y en 6 casos >50.000/mm³ plaquetas (leve).

Los medicamentos sospechosos de estar implicados en la disminución del número de plaquetas fueron: enoxaparina (2), linezolid (2), tacrolimus (2), heparina (1) y timoglobulina (1).

En cuanto a la resolución de la TCP ésta tuvo lugar en 6 de los 8 casos. En los otros 2 casos el paciente se fue de alta con un valor de plaquetas por debajo de 100.000/mm³. El tiempo de resolución de la TCP fue de media 7,6 días (4-16).

Por último clasificamos los medicamentos según la evidencia de relación causal entre su administración y la aparición de TCP en 5 casos de probable y en 3 casos de posible.

Intervenciones farmacéuticas

En los casos en que se sospechó que la causa de la TCP fuera un medicamento se contactó con el médico y siguiendo el algoritmo de manejo de TCPIF se recomendó suspender el fármaco (2), disminuir la dosis (3) o mantener el tratamiento (3), así como monitorización diaria del recuento de plaquetas. En la Tabla 4 se muestran los datos de los episodios detectados de TCPIF y en la figura 2 se pueden ver gráficamente los pacientes incluidos en el estudio, así como los casos de TCP detectados y el manejo y actitud terapéutica que se siguió en cada uno de los casos de TCPIF.

Todas las intervenciones farmacéuticas realizadas fueron aceptadas.

Se cumplimentaron las tarjetas amarillas de notificaciones de RAM de los 8 casos de sospecha de TCPIF y se enviaron al Centro Autónomo de Farmacovigilancia.

Discusión

Dos o más de cada 100 pacientes que ingresan en nuestro hospital presentarán TCP en algún momento durante su estancia hospitalaria. La mayoría de las veces esta TCP es debida a una patología, ya sea la que motiva

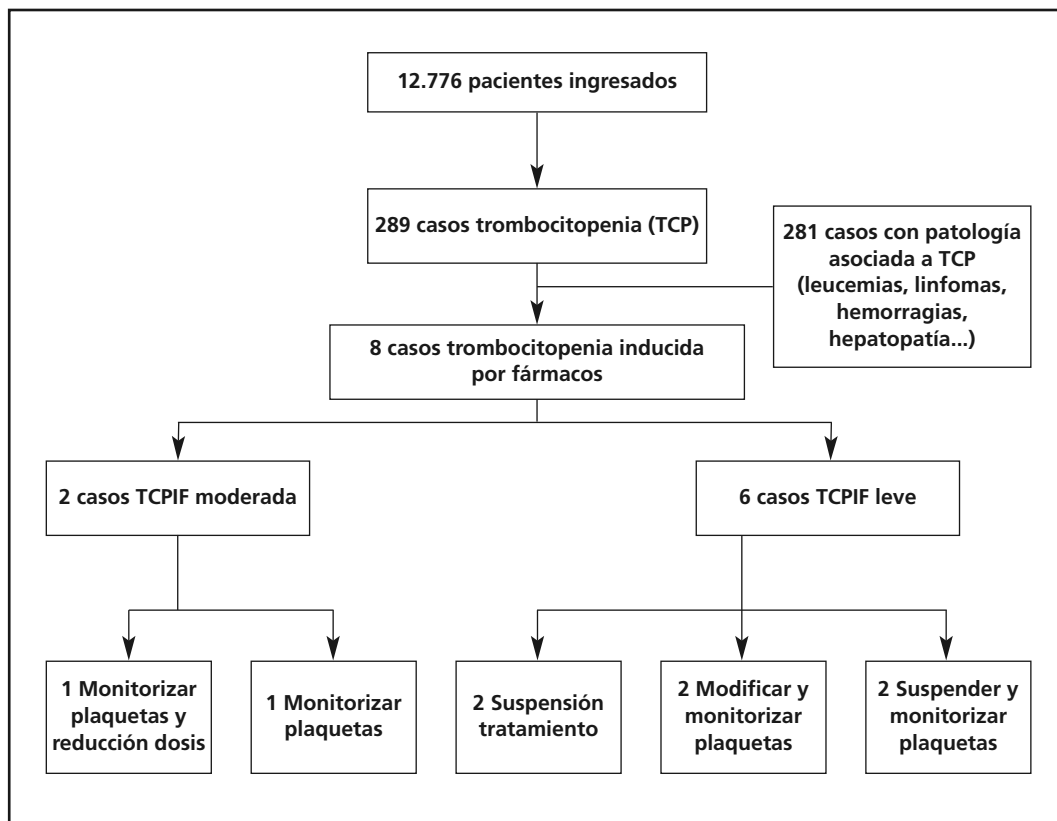


Figura 2. Resultados manejo trombocitopenia inducida por fármacos.

Tabla 4. Episodios de TCPIF e intervención farmacéutica

N	Edad (años) sexo	Plaquetas/mm ³	Fármaco	Plaquetas/mm ³ basales	Intervención	Resolución	Evidencia
1	24 hombre	96.000	Enoxaparina	231.000	Suspensión	7 días	Probable
2	70 hombre	95.000	Enoxaparina	343.000	Monitorización	5 días	Posible
3	66 hombre	81.000	Tacrolimus	310.000	Reducción dosis	4 días	Probable
4	66 hombre	91.000	Timoglobulina	175.000	Reducción dosis	8 días	Probable
5	40 hombre	22.000	Tacrolimus	434.000	Reducción dosis	16 días	Probable
6	70 mujer	67.000	Heparina	215.000	Suspensión	6 días	Probable
7	78 hombre	49.000	Linezolid	365.000	Monitorización	No	Posible
8	78 mujer	66.000	Linezolid	125.000	Monitorización	No	Posible

el ingreso, como puede ser un shock séptico o infección, o una patología de base como puede ser una leucemia, un linfoma o una hepatopatía entre otras. Sin embargo, en algunos casos la aparición de TCP va asociada a la administración de algún fármaco. Según estudios publicados la incidencia de la TCPIF es alrededor de 10 casos por millón de habitantes/año. En nuestro estudio detectamos 8 casos de TCPIF en un periodo de tiempo de 6 meses, durante el cual hubo aproximadamente 12.776 pacientes ingresados. Esto parece indicar que la incidencia de TCPIF es más alta de lo que normalmente se notifica, probablemente porque hay muchos casos de TCPIF que pasan desapercibidos.

Conocer la verdadera incidencia de TCPIF es difícil debido a varias razones. Primero, es importante conocer toda la medicación que toma el paciente, incluyendo no sólo información sobre los fármacos prescritos, sino también de fármacos no prescritos o suplementos que pueda tomar el paciente. Por otra parte, los pacientes que se presentan con TCP puede tomar muchos medicamentos, varios de los cuales pueden estar asociados a la aparición de TCP, lo cual hace difícil identificar cuál es el fármaco que es causa definitiva de la TCP. Además los clínicos tienden a suspender todos los medicamentos, con lo cual si mejora el recuento plaquetario es difícil establecer cuál es el fármaco causal. Esto resulta en muchas listas exhaustivas de fármacos aso-

ciados a TCP. Finalmente, muchos pacientes presentan comorbilidades asociadas que les predisponen a desarrollar TCP. Por ejemplo, se estima que un 25-41% de los pacientes ingresados en cuidados intensivos pueden desarrollar TCP independientemente de la medicación⁵. Esto explica que en nuestro estudio el servicio de Medicina Intensiva fuese el que tuvo una de las mayores tasas de incidencia de TCP y la mayor de TCPIF. Algunas de las causas más frecuentes de TCP en pacientes críticos son alcoholismo crónico, VIH, esplenomegalia, quemados extensos, lupus eritematoso sistémico, infecciones víricas, sepsis⁹. Destaca también el gran número de casos de TCP por hepatopatías. Según la bibliografía la prevalencia de TCP en pacientes con hepatopatías crónicas se encuentra entre un 15 y un 70%, siendo más elevada en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. El mecanismo principal por el que se produce TCP en estos pacientes es el hiperesplenismo secundario a la hipertensión portal¹⁰.

Existen tres métodos fundamentales para evaluar qué fármacos pueden ser la causa de la aparición de TCP: revisiones sistemáticas de casos publicados, detección de anticuerpos antiplaquetarios fármaco-dependientes y las notificaciones de reacciones adversas¹¹. Para llevar a cabo nuestro estudio nos hemos basado en varias revisiones sistemáticas de casos publicados de TCPIF¹²⁻¹⁶ y en las sospechas de casos de TCPIF notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. Sin embargo en nuestro estudio en ningún caso de TCP se ha evaluado la posible presencia de anticuerpos antiplaquetarios fármaco-dependientes.

Generalmente, el tiempo que tarda en ocurrir la TCP tras la administración del fármaco es desde menos de un día hasta tres años (con una mediana de 14 días) y el tiempo de recuperación de un recuento de plaquetas normal es de uno a treinta días (mediana, 7 días)¹². En nuestro estudio el tiempo desde la administración del fármaco sospechoso hasta la aparición de la TCP fue de una media de 16 días (2-86) y el tiempo para la recuperación de los valores normales tras la suspensión es de 7,5 días (4-16).

Tras la readministración del fármaco el tiempo de aparición de la TCP es desde menos de un día hasta 60 días (mediana, 3 días) y el tiempo de recuperación es similar al tiempo que se tarda en la TCPIF inicial (de menos de un día hasta 60 días, con una mediana de 5 días)¹². Tras la suspensión del fármaco sospechoso, y la posterior recuperación de los valores normales de plaquetas, en ningún caso se readministró el fármaco. Por este motivo no disponemos de ningún caso en que la relación entre la administración del fármaco y la aparición de la TCP sea definitiva.

Son comunes los casos clínicos publicados de TCPIF¹⁷⁻²⁰, pero la mayoría no presentan evidencia definitiva o probable como causa de la misma. Como muchos de los pacientes están tomando varios fármacos cuando se descubre la TCPIF, los clínicos necesitan saber la probabilidad

que tiene cada fármaco de ser la causa desencadenante. Las revisiones sistemáticas consultadas proporcionan los mejores datos disponibles para decidir qué fármacos pueden ser la causa de la TCPIF y así suspender su administración. También identifican qué fármacos aportan una evidencia mayor como causa de TCP y proporcionan una estructura para informar de futuros casos de TCPIF¹².

En los casos en que se sospecha de una TCPIF el farmacéutico puede intervenir de forma activa, revisando la medicación prescrita e identificando el fármaco responsable de la TCPIF. De esta manera se consigue evitar la retirada innecesaria de fármacos cuya probabilidad de causar TCPIF sea baja. La intervención farmacéutica puede contribuir al control y/o resolución de la TCPIF.

Como principal limitación del estudio encontramos que sólo se valoraron las analíticas disponibles con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³. En ningún caso se recomendó hacer seguimiento de valores de plaquetas a los pacientes que llevaran prescrito algún medicamento de la lista de fármacos asociados a TCPIF.

La incidencia de TCPIF es más elevada que la notificada y además existe un gran número de fármacos que pueden estar implicados en la aparición de la misma. Es muy importante la revisión sistemática del recuento de plaquetas por parte del Servicio de Farmacia en los pacientes con fármacos implicados en la aparición de TCPIF ya que puede prevenir y detectar precozmente la aparición de la misma, y contribuir a su resolución.

En nuestra experiencia frecuentemente los fármacos no son tenidos en cuenta como causa de TCP por los médicos, con alguna excepción de fármacos muy relacionados con la misma como las heparinas, y de ahí el valor añadido del farmacéutico clínico que además de identificar a un paciente con TCPIF orientando al médico en el diagnóstico y los fármacos sospechosos participa también en las decisiones clínicas y actitud a seguir en el manejo de estos pacientes.

El farmacéutico clínico, debe incorporar en el proceso de validación del tratamiento farmacológico, la valoración del número de plaquetas, ya que puede contribuir tanto a la identificación precoz de una TCPIF, como al seguimiento del recuento plaquetario en pacientes en tratamiento con fármacos relacionados con TCPIF.

Es importante para el farmacéutico disponer de un algoritmo de actuación que le permita detectar y valorar la TCP, y que oriente hacia una recomendación concreta al médico y al medicamento implicado, y no se limite simplemente a la advertencia de una posible TCPIF.

En cualquier caso no hay que olvidar que este algoritmo es orientativo y las decisiones clínicas se deben individualizar en función del balance beneficio/riesgo en cada paciente.

Bibliografía

1. Fauci Anthony S., Braunwald Eugene, Kasper Dennis L, et al. Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular. Harrison Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill. 17ª Edición. Acceso 17/10/2011

2. Ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a population study. *Drug Saf.* 2006;29:713-21.
3. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007;357:580-7.
4. Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:309-14.
5. Zondor SD, George JN, Medina PJ. Treatment of drug-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1:173-80.
6. Visentin GP, Liu CY. Drug Induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:685-96.
7. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:153-8.
8. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost.* 2009;7:911-8.
9. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy.* 2000;20:292-307.
10. Giannini EG, Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:473-80.
11. Reese JA, Li X, Hauben M, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using three distinct methods. *Blood* 2010;116:2127-33.
12. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998;129:886-90.
13. Rizvi MA, Kojouri K, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2001;134:346.
14. Li X, Hunt L, Vesely SK. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2005;142:474-5.
15. Li X, Swisher KK, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Drug Saf.* 2007;30:185-6.
16. Swisher KK, Li X, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review 2008. *Drug Saf.* 2009;32:85-6.
17. Álvarez Arroyo L, Perdiquero Gil M, Climent Grana E, Ordovás Baines JP. Severe levofloxacin-induced thrombocytopenia. *Farm Hosp.* 2007 Jul-Aug;31(4):253-4.
18. Ralph Salloum, Chin Y. Liu, Amy M. Weise. Possible case of levofloxacin-induced Thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Jan 1;68(1):43-6.
19. Ioannis Vrettos, Sotiris Papageorgiou, Christina Economopoulou, et al. Rosuvastatin-Induced Thrombocytopenia. *South Med J.* 2010 Jul;103(7):676-8.
20. Bruno Royer, Ketty Lee, Berengere Gruson. Methylprednisolone-induced immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Jul 1;115(26):5431-2.