

Trombocitopenia inducida por rifampicina

Juan David Ramírez-Quintero¹, Juliana Molina-Valencia²,
Alejandra Restrepo-Ochoa², Marcos Arango-Barrientos³

RESUMEN

La trombocitopenia inducida por rifampicina es un fenómeno de origen inmune cuya presentación es inusual pero potencialmente fatal. Se presenta el caso de un paciente inmunocomprometido y con tuberculosis diseminada quien desarrolló trombocitopenia inducida por rifampicina en las primeras 12 horas tras inicio de la terapia antituberculosa sin que mediara sensibilización previa al medicamento. Se confirmó la relación de causa-efecto al resolverse la trombocitopenia con la suspensión de la rifampicina y al reaparecer con la re-exposición al fármaco.

PALABRAS CLAVE

Trombocitopenia; Tuberculosis; Rifampicina

SUMMARY

Rifampicin-induced thrombocytopenia

Rifampicin-induced thrombocytopenia is a rare but potentially fatal immune phenomenon. We report the case of an immunocompromised patient with disseminated tuberculosis who developed rifampicin-induced thrombocytopenia 12 hours after starting anti-tuberculous therapy without previous drug sensitization. The cause-effect relationship was confirmed when thrombocytopenia resolved with rifampicin suspension but later reappeared upon drug re-exposure.

¹ Médico Internista, Sección Medicina Interna. Hospital Pablo Tobón Uribe. Seguros Sura. Medellín, Colombia.

² Estudiante de Internado, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

³ Internista, Universidad de Antioquia. Hematólogo Universidad Nacional de Colombia. Sección Hematología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Correspondencia: Juan David Ramírez Quintero; jdramirezq@yahoo.com

Recibido: febrero 6 de 2017

Aceptado: julio 31 de 2017

Como citar: Molina-Valencia J, Restrepo-Ochoa A, Arango-Barrientos M, Ramírez-Quintero JD. Trombocitopenia inducida por rifampicina. *Iatreia*. 2018 Ene-Mar;31(1):103-107. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n1a11.

KEY WORDS

Thrombocytopenia; Tuberculosis; Rifampin

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inducida por medicamentos se debe a mecanismos inmunes y no inmunes. Dentro de estos últimos se destacan la mielotoxicidad de los agentes de quimioterapia, la mielosupresión reversible dosis-dependiente causada por fármacos como linezolid, y la disfunción de la megacariopoyesis generada por tiazidas y bortezomib (1). Por su parte, los mecanismos inmunes incluyen: 1. Formación de anticuerpos dependientes inducidos por el fármaco que desaparecen al cesar la exposición medicamentosa; 2. Anticuerpos inducidos por haptenos; 3. Producción de auto-anticuerpos independientes que pueden persistir más allá de la suspensión del fármaco; 4. Formación de complejos inmunes, y 5. Supresión inmune de megacariocitos (1, 2).

La incidencia exacta del fenómeno no se conoce, pero se estiman alrededor de 10 casos por millón al año, siendo más frecuente en pacientes ancianos y en aquellos hospitalizados en cuidado crítico. El sangrado mayor ocurre en 9 % de los pacientes causando morbilidad significativa en 67 % (3). La rifampicina es uno de los pilares del tratamiento antituberculoso y se asocia con diversos fenómenos inmunes como un síndrome similar a la influenza, anemia hemolítica y trombocitopenia que potencialmente pueden ser fatales.

Para 2012 una revisión de la literatura daba cuenta de 35 reportes de caso de trombocitopenia inmune por rifampicina (4). El presente caso se añade a esa lista describiendo un paciente en quien no había sensibilización previa al fármaco, lo cual es excepcional (5).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 74 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, hipertrofia prostática benigna, enfermedad renal crónica estadio 3A, prediabetes y espondilitis anquilosante en manejo con infliximab. Consulta al servicio de Urgencias por cuadro clínico de 5 meses de evolución consistente en astenia, adinamia, pérdida de 15 kilos

de peso, dolor, edema y limitación funcional en rodilla derecha que se asoció en los 15 días previos a la consulta con fiebre objetiva de 39 grados y diaforesis nocturna. Al ingreso se encuentra un paciente en aceptables condiciones con presión arterial 120/80 mmHg, pulso 80 latidos por minuto y 39 grados de temperatura. Al examen clínico sin hallazgos patológicos diferentes sinovitis en rodilla derecha. Los resultados de laboratorio con hemoglobina 10,7 g/dL, hematocrito 31,6, volumen corpuscular medio 90 fL, leucocitos 6500/mm³ neutrófilos 5100, linfocitos 900, plaquetas 237.000/mm³, PCR 20 mg/dL, creatinina 0,75 mg/dL, TGO 45 U/L, TGP 76 U/L. Con la impresión diagnóstica de monoartritis crónica de rodilla derecha se llevó a sinovectomía artroscópica. El estudio histológico mostró inflamación granulomatosa crónica con necrosis de caseificación; en las pruebas moleculares así como en los cultivos de tejido sinovial se aisló *Mycobacterium tuberculosis* sensible a los fármacos de primera línea. Se decidió realizar un TACAR de tórax que mostró adenopatías mediastinales de hasta dos centímetros y micronódulos de distribución aleatoria con patrón miliar. El paciente fue sometido a broncoscopia obteniéndose los mismos hallazgos microbiológicos en relación con tuberculosis diseminada. Una vez se conocieron los reportes de las pruebas moleculares se inició tratamiento con 4 tabletas de tetraconjugado HRZE (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol). Doce horas después del comienzo del tratamiento se documentó en exámenes de rutina trombocitopenia de 81.000/mm³ que representaba reducción de más del cincuenta por ciento del valor basal de las plaquetas; no había cambios en las series blanca y roja. En este momento se confirmó el recuento en tubo citratado y se suspendió la profilaxis con nadroparina por probabilidad intermedia de trombocitopenia inducida por heparina. Se hizo búsqueda de causas secundarias de trombocitopenia: los niveles de vitamina B12 y ácido fólico fueron normales, el panel de autoinmunidad (ANAS, ENAS, factor reumatoide y anti-DNA) fue negativo; no se encontraron hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, datos de hemólisis o cambios en el extendido de sangre periférica sugestivos de microangiopatía trombótica, mieloptosis o síndrome hemofagocítico. Se revisó el historial de medicamentos y no se habían iniciado durante la hospitalización fármacos nuevos diferentes al tetraconjugado y la profilaxis antitrombótica

con nadroparina. En vista de lo anterior y ante la persistencia de la trombocitopenia que alcanzó un nadir de 27.000 plaquetas, se planteó la posibilidad de trombocitopenia inducida por antituberculosos por lo que se suspende la terapia. Al primero, segundo y tercer días tras la suspensión de estos los medicamentos, hubo ascenso del conteo plaquetario a 46.000, 56.000 y 114.000 plaquetas, respectivamente. En ese momento se reinicia la terapia continuando isoniazida, pirazinamida y etambutol pero cambiando la rifampicina por una quinolona (moxifloxacin). El paciente recibe durante 7 días este régimen, manteniendo un conteo plaquetario consistentemente por encima de 180.000

plaquetas; en ese momento se le administró nuevamente rifampicina y al día siguiente el conteo plaquetario desciende a 120.000 lo que confirma la asociación de causalidad entre la trombocitopenia y la rifampicina por lo que se decide suspenderla definitivamente. El comportamiento del recuento de las plaquetas puede visualizarse en la Figura 1. El paciente es dado de alta para continuar terapia antituberculosa modificada completando 9 meses de la misma sin eventualidades. Tuvo resolución de los síntomas articulares, ganancia de peso y recuperación completa de su estado general. Es de anotar que el paciente no presentó en ningún momento manifestaciones de sangrado.

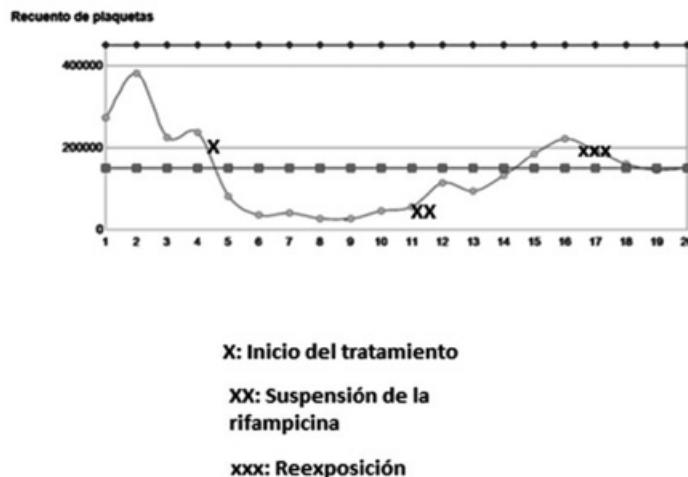


Figura 1. Comportamiento del conteo plaquetario

DISCUSIÓN

La trombocitopenia inducida por rifampicina se documentó por primera vez en 1970. Si bien es un evento raro, probablemente exista también sub-registro. En una serie de 8000 pacientes de la India tratados por tuberculosis pulmonar y extra-pulmonar en un lapso de treinta años se identificó un solo caso (6), mientras que en Perú se registraron 474.834 casos de tuberculosis entre los años 1991 a 2000; de ellos, 5.079 presentaron reacción adversa a medicamentos

antituberculosos, sin determinar trombocitopenia inducida por rifampicina en ninguno de ellos (7).

El fenómeno está más asociado con la administración de dosis altas (900 a 1200 mg) e intermitentes del fármaco. Se estima que hasta el 16 % de los pacientes que reciben rifampicina una vez a la semana y 6 % de quienes la consumen dos veces a la semana desarrollan trombocitopenia (4). Es mucho menos frecuente durante el tratamiento diario, lo que se atribuye al desarrollo de anticuerpos neutralizantes o a la remoción

continua del complejo antígeno-anticuerpo sin causar una reacción de hipersensibilidad; en suma, la dosis diaria resulta en tolerancia inmune, mientras que la intermitente favorece la sensibilización (8).

La mayoría de las veces la trombocitopenia aparece dentro del primer mes de administración del medicamento con una media de inicio entre una y dos semanas. En los pacientes en quienes ha habido sensibilización previa al medicamento puede presentarse en forma tan temprana como las primeras 5 horas del tratamiento (9). A pesar de que nuestro paciente no había estado expuesto con anterioridad a la rifampicina, la trombocitopenia se desarrolló en forma muy veloz dentro de las 24 horas tras su inicio, lo que es una manifestación inusual.

Otros factores de riesgo asociados con la trombocitopenia son el consumo de alcohol o tabaco, la historia previa de hipersensibilidad a medicamentos y la infección por VIH (10). Podría plantearse en este caso que la enfermedad autoinmune de base del paciente y su exposición a anti-TNF pudieran tener algún peso en el cuadro clínico.

Los anticuerpos que causan la trombocitopenia inducida por rifampicina se derivan de anticuerpos preexistentes que tienen baja afinidad por epítopes plaquetarios cuando el fármaco no está presente; al unirse éste a la superficie de la plaqueta causa cambios de configuración en su blanco molecular incrementando la afinidad de los anticuerpos. La molécula diana es la glicoproteína Ib/IX, principal receptor del factor de von Willebrand (11, 12). Un mecanismo similar se ha descrito con la quinina, la quinidina y la ranitidina.

La expresión clínica es el sangrado mucocutáneo. Se han descrito complicaciones fatales como hemorragia subdural o púrpura trombótica trombocitopénica. Puede estar asociado con otros síntomas de hipersensibilidad como fiebre, artralgias, cefalea, mialgias, síndrome similar a la influenza y falla renal aguda. El conteo plaquetario puede descender en forma muy significativa alcanzando un nadir cercano a las 10.000 o 20.000 plaquetas (11).

El diagnóstico de la trombocitopenia inmune por medicamentos es difícil pues tiende a haber superposición de múltiples etiologías probables, no hay una prueba de oro, a veces no es posible establecer con claridad la relación temporal del medicamento con la caída de

las plaquetas, su presentación es mucho menos predecible que la de origen no inmune (vg. mielosupresión anticipada por quimioterapia), es independiente de la dosis del fármaco y puede iniciar súbitamente. Si bien se cuenta en algunos centros de investigación con la medición de anticuerpos antiplaquetarios, estos tienen un papel muy limitado pues su sensibilidad oscila entre el 49 % al 66 % y su especificidad del 78 al 92 %, con un valor predictivo positivo solo de 80 % (13). La mejor prueba es la resolución de la trombocitopenia con el cese de la exposición al fármaco. En este sentido, George *et al.*, propusieron un set de criterios diagnósticos para trombocitopenia inducida por fármacos (14):

- El inicio del fármaco precede a la trombocitopenia con recuperación completa y sostenida del conteo plaquetario tras su suspensión.
- El fármaco involucrado es el único medicamento utilizado, o todos los demás fármacos fueron continuados o reintroducidos luego de la discontinuación del sospechoso manteniéndose un conteo sostenido de plaquetas.
- Exclusión de otras causas de trombocitopenia.
- La re-exposición genera recurrencia de la trombocitopenia.

El paciente descrito en este caso, cumple los cuatro criterios, por lo que puede hablarse de un diagnóstico definitivo. Además de volver a evidenciar la trombocitopenia con la re-exposición, se descartaron diagnósticos alternos como infecciones por VIH y hepatotropos, déficit de ácido fólico y B12, sepsis, mieloptisis, microangiopatía trombótica y síndrome hemofagocítico.

El tratamiento definitivo es suspender la rifampicina, con lo que la trombocitopenia revierte por completo en forma rápida al cabo de 24 a 48 horas. El uso de esteroides sistémicos, de inmunoglobulina y del soporte transfusional pueden considerarse en casos de sangrado o con alto riesgo del mismo (4, 8). Si bien la re-exposición hace parte de los criterios diagnósticos y permite establecer un diagnóstico definitivo, algunos autores la consideran como contraindicada ante los riesgos potenciales de hemorragia (9, 13). En este caso se optó por hacerlo en vista de que el paciente no había tenido manifestaciones de sangrado y dada la importancia del tratamiento con rifampicina dentro del esquema de tratamiento para tuberculosis

diseminada. No se recomienda el uso de rifabutin porque puede haber hipersensibilidad cruzada (3); en general en la literatura se recurre al uso de quinolonas en lugar de la rifampicina.

Antes de terminar es necesario recalcar la importancia de educar a los pacientes frente al potencial efecto adverso de los antituberculosos, de hacer un acompañamiento clínico juicioso además de una atenta vigilancia de las pruebas de laboratorio en los pacientes bajo terapia antituberculosa.

CONCLUSIÓN

Aunque es inusual, la trombocitopenia inmune inducida por rifampicina puede ser fatal y debe tenerse en cuenta dentro del panel de diagnósticos diferenciales de trombocitopenia en los pacientes expuestos al fármaco.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2013 Jul;27(3):137-45. DOI 10.1016/j.tmr.2013.05.005.
2. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost*. 2009 Jun;7(6):911-8. DOI 10.1111/j.1538-7836.2009.03360.x.
3. Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology*. 2014;30(2):55-65.
4. Agrawal A, Gutch M, Jain N, Singh A. Do not miss rifampicin-induced thrombocytopenic purpura. *BMJ Case Rep*. 2012 Feb;2012. pii: bcr1220115282. DOI 10.1136/bcr.2011.5282.
5. Chaouch N, Mjid M, Zarrouk M, Cheikh-Rouhou S, Ben-Hassen F, Yaalaoui S, et al. Fortuitous rifampicin-induced thrombocytopenia without previous sensitization. *Rev Fr Allergol*. 2010 Jun;50(4):410-12. DOI 10.1016/j.reval.2010.01.040.
6. Banu-Rekha VV, Adhilakshmi AR, Jawahar MS. Rifampicin-induced acute thrombocytopenia. *Lung India* 2005;22(4):122-4.
7. Mechan V, Valqui W, Vilchez L, Castro J, Lipari F. Trombocitopenia asociada a rifampicina en régimen antituberculoso diario. *An Fac Med*. 2010;71(2):132-4. DOI 10.15381/anales.v71i2.85.
8. Dixit R, George J, Sharma AK. Thrombocytopenia due to rifampicin. *Lung India*. 2012 Jan;29(1):90-2. DOI 10.4103/0970-2113.92380.
9. Abhinav C, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Angina bullosa hemorrhagica-like lesions: a rare presentation of drug-induced thrombocytopenia. *Int J Dermatol*. 2015 Jul;54(7):819-22. DOI 10.1111/ijd.12143.
10. Neino-Mourtala-Mohamed A, C Tummino, Gouitaa M, Chanez P. Thrombocytopenia induced by rifampicin not previously sensitized: A case presentation. *Rev Mal Respir*. 2013 Nov;30(9):785-88. DOI 10.1016/j.rmr.2013.03.009.
11. Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract*. 2014 Oct;27(5):430-9. DOI 10.1177/0897190014546099.
12. Pereira J, Hidalgo P, Ocqueteau M, Blacutt M, Marchesse M, Nien Y, et al. Glycoprotein Ib/IX complex is the target in rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(4):907-10.
13. Yakar F, Yildiz N, Yakar A, Kılıçaslan Z. Isoniazid- and rifampicin-induced thrombocytopenia. *Multidiscip Respir Med*. 2013 Feb;8(1):13. DOI 10.1186/2049-6958-8-13.
14. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med*. 1998 Dec;129(11):886-90.

