


**Directrices de diagnóstico,
tratamiento y seguimiento
de la PTI:
Documento de Consenso**





Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI:

Documento de Consenso



Estas guías han sido elaboradas bajo el auspicio de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. El proyecto y la escritura de este documento han sido financiados gracias a una beca educacional no restringida proporcionada por Amgen S. A. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en las guías corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de las mismas.

© 2011 Prodrug Multimedia, S. L.


Antonio López, 249-1º

28041 MADRID

Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida sin el permiso escrito del titular del Copyright.

ISBN: 978-84-95972-63-7



Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI:

Documento de Consenso



Coordinadores

Miguel Ángel Sanz Alonso

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Universidad de Valencia

Vicente Vicente García

Catedrático de Hematología. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Grupo de trabajo

Antonio Fernández Jurado

Jefe de Servicio y Director UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

M.^a Fernanda López Fernández

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

Carlos Grande García

Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Isidro Jarque Ramos

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Rafael Martínez Martínez

Jefe de Sección del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

María Eva Mingot Castellano

Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Emilio Monteagudo Montesinos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Josep M.^a Ribera Santasusana

Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras. Universidad Autònoma de Barcelona

David Valcárcel Ferreira

Servicio de Hematología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona



Índice



Presentación	5
1. Aspectos generales	6
2. Tratamiento de primera línea	11
3. Tratamiento de segunda línea	15
4. Tratamiento en pacientes refractarios	20
5. Seguimiento	23
6. PTI en el niño	25
7. Trombocitopenia en el embarazo	32
8. Tratamiento de urgencia en la PTI en adultos	39
9. Tratamiento en ancianos	41
10. Manejo de situaciones especiales	42
11. Otras trombocitopenias inmunes	45
12. Calidad de vida	47

Presentación

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con presentación, características y curso clínico muy variables, lo que hace su diagnóstico, tratamiento y seguimiento especialmente conflictivos, afectando directamente a la calidad de vida de los enfermos.

La patogenia de esta enfermedad radica en una destrucción acelerada y en una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos y no existe ninguna prueba específica que pueda facilitarnos su diagnóstico, que es siempre por exclusión.

Por otra parte, su tratamiento no contaba hasta ahora con estudios suficientemente concluyentes, ya que no eran prospectivos y aleatorizados.

Por tanto, la trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad que plantea interrogantes al clínico respecto a la calidad de vida de sus enfermos y la manera de mejorar ésta.

Por ello, dada la importancia y el impacto en la calidad de vida de esta enfermedad, se constituyó un grupo de trabajo, con el objetivo de emprender la tarea de elaborar un documento de consenso que se constituya en la referencia para el diagnóstico y tratamiento de la PTI en España.

Gracias al apoyo de la SEHH y de una beca educacional de AMGEN, los coordinadores nos reunimos para diseñar la estructura y calendario de desarrollo del consenso, estableciéndose, asimismo, los bloques temáticos y designando los expertos para su desarrollo.

El 1 de junio del 2010 tuvo lugar la primera reunión del grupo de consenso, y en ella se establecieron los objetivos y el desarrollo de cada bloque. Cada experto elaboró su contenido temático, y el documento generado se circuló a todo el grupo. Posteriormente tuvo lugar la Conferencia de Consenso, donde todo el grupo consensuó y estableció las conclusiones de cada tema.

Tras este proceso, los coordinadores revisaron el documento y se volvió a someter a las aportaciones del grupo.

De esta forma, se presenta este documento que esperamos constituya una herramienta útil para toda la comunidad hematológica, colaborando de esta forma a la optimización de la calidad de la asistencia a estos pacientes.

Miguel Ángel Sanz y Vicente Vicente
Coordinadores

1. ASPECTOS GENERALES

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida. Su forma de presentación, características y curso clínico son muy variables. La patogenia se basa en una destrucción acelerada y en una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos.

No hay ninguna prueba ni característica clínica definitiva para establecer su diagnóstico, que sigue siendo de exclusión. En cuanto al tratamiento, hasta hace muy poco tiempo no existían estudios clínicos prospectivos aleatorizados (1).

Recientemente se ha publicado un documento de consenso en el que un panel de 22 expertos de muy diversos países hace unas recomendaciones actualizadas para el diagnóstico y el tratamiento de la PTI, acordes con los nuevos conceptos fisiopatológicos y con la disponibilidad de nuevos recursos terapéuticos (2).

La PTI es una enfermedad autoinmune adquirida, de curso clínico muy variable, en la que hay una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas. El diagnóstico sigue siendo de exclusión.

Objetivos de la guía y metodología

La presente guía trata de actualizar y adaptar a España las recomendaciones de los documentos de consenso internacional recientemente publicados. Asimismo, pretende hacer hincapié en los puntos que se consideran prioritarios o que no se abordaron convenientemente en dichos documentos. El presente documento trata, pues, de ser una herramienta útil en la práctica clínica diaria, dirigida a todos los profesionales implicados en la atención de niños y adultos con PTI.

El grupo de trabajo implicado en la elaboración de esta guía lo formaron especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la PTI.

Esta guía ofrece recomendaciones adaptadas a la práctica clínica en España, de acuerdo con los documentos internacionales de consenso y los estudios recientemente publicados, con la finalidad de optimizar el diagnóstico y el tratamiento de la PTI en adultos y niños.

Definiciones básicas y terminología

Recientemente, un grupo internacional de trabajo ha consensuado una revisión de la terminología, definiciones y criterios de respuesta en la PTI que pretende ser el lenguaje común

para esta enfermedad en los próximos años (3). Los términos “púrpura” e “idiopática” se consideran inadecuados para definir la enfermedad, que pasa a denominarse trombocitopenia inmune primaria. Sin embargo, se mantiene el uso de los mismos acrónimos, PTI (ITP en inglés), por su significado histórico y su uso consolidado en el lenguaje médico cotidiano. El diagnóstico de la PTI se establece con un recuento plaquetario inferior a $100 \times 10^9/L$. Las recomendaciones para definir la forma primaria frente a la secundaria, las fases de la enfermedad y su gravedad se resumen en la [Tabla 1.1](#). Los criterios más relevantes en la evaluación de la respuesta terapéutica se recogen en la [Tabla 1.2](#).

Tabla 1.1. Definiciones básicas en la PTI

PTI primaria	Enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada (recuento $<100 \times 10^9/L$) en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen. El diagnóstico es de exclusión y cursa con un aumento del riesgo de hemorragia, aunque no siempre existe clínica hemorrágica
PTI secundaria	Todas las formas de trombocitopenia de mecanismo autoinmune, exceptuando la PTI primaria
Fases de la PTI	PTI de reciente diagnóstico: <3 meses de evolución PTI persistente: 3-12 meses desde el diagnóstico. Posibilidad de remisiones espontáneas PTI crónica: >12 meses de evolución
PTI grave	Hemorragia importante que obliga a iniciar o a modificar el tratamiento

Tabla 1.2. Nomenclatura para definir los criterios de respuesta en la PTI

Remisión completa (RC)	Recuento plaquetario $>100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia
Respuesta (R)	Recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$, incremento en más de dos veces la cifra basal y ausencia de hemorragia
No respuesta (NR)	Recuento plaquetario $<30 \times 10^9/L$ o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos
Pérdida de respuesta	Recuento plaquetario $<100 \times 10^9/L$ o hemorragia (si RC previa) o recuento $<30 \times 10^9/L$ o menos de dos veces del valor basal o hemorragia (si R previa)
Corticodependencia	Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ y/o evitar la hemorragia
PTI refractaria	No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia

La PTI primaria se caracteriza por un recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$, en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen. Cursa con un aumento del riesgo de hemorragia, aunque no siempre hay manifestaciones hemorrágicas. Según el tiempo de evolución (<3 meses, 3-12 meses y >12 meses) se proponen los términos de PTI de reciente diagnóstico, PTI persistente y PTI crónica, respectivamente. El criterio actual de respuesta exige obtener una cifra de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$, con un incremento de más de 2 veces la cifra basal y ausencia de hemorragia. La respuesta completa se define por un recuento $>100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia.

Recomendaciones para el diagnóstico

El diagnóstico de PTI se establece por exclusión sistemática de otras causas de trombocitopenia.

La aproximación inicial se basa en la historia clínica, la exploración física, el hemograma y el examen de la extensión de sangre periférica.

Se deben evaluar las características de la hemorragia, si es cutánea o mucosa, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Deben identificarse condiciones concomitantes que aumenten el riesgo hemorrágico. Todo ello permitirá una mejor valoración para un tratamiento más seguro y efectivo.

Aproximadamente el 20% de las trombocitopenias inmunes se asocian a otros procesos subyacentes (4). En la [Tabla 1.3](#), se relacionan las causas más frecuentes de PTI secundaria y otras causas de trombocitopenia no inmune con las que establecer el diagnóstico diferencial.

Pruebas complementarias en el diagnóstico de la PTI

En la [Tabla 1.4](#), se resumen las exploraciones complementarias recomendadas en esta guía.

El examen de la extensión de sangre periférica es esencial para confirmar la trombocitopenia, excluir la pseudotrombocitopenia por EDTA y otras trombocitopenias asociadas a mielodisplasia, leucemia, anemia megaloblástica, microangiopatía o algunas de origen congénito. En la PTI las plaquetas pueden tener un volumen plaquetario medio (VPM) ligeramente aumentado, pero la detección de plaquetas excesivamente grandes, agranulares o muy pequeñas debe alertar sobre la existencia de otras enfermedades.

Junto a otros estudios complementarios sistemáticos, se debe solicitar la dosificación de inmunoglobulinas, a ser posible antes de su indicación terapéutica, para descartar una deficiencia de IgA o un estado de inmunodeficiencia. El estudio de infecciones víricas, como las hepatitis B y C y la infección por el VIH, es obligatorio.

Tabla 1.3. Otras causas de trombocitopenia y de PTI secundaria**De mecanismo no inmune**

- Trombocitopenias congénitas, síndrome de Bernard-Soulier, enfermedad de von Willebrand IIb, enfermedades relacionadas con MYH9
- Enfermedades de la médula ósea: síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, infiltración medular
- Púrpura trombótica trombocitopénica y otras microangiopatías trombóticas
- Hepatopatía crónica
- Consumo de drogas (alcohol entre otras), productos de herbolario y tóxicos ambientales
- Trombopenia inducida por fármacos

De mecanismo inmune

- Púrpura postransfusional y trombocitopenia aloinmune
- Trombopenia inmune por fármacos
- Vacunaciones recientes
- Infección por VIH, VHC. Otras infecciones
- Asociada a otras enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, entre otras
- Asociada a inmunodeficiencia variable común y síndrome linfoproliferativo autoinmune
- Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos
- Síndromes linfoproliferativos (LLC, LNH, LH, etc.)

El estudio de anticuerpos antiplaquetarios no está indicado.

La exploración rutinaria de la presencia de *Helicobacter pylori* es objeto de controversia, pues existen importantes diferencias geográficas en su prevalencia (5). En nuestro país no hay datos objetivos suficientes para establecer una recomendación sistemática de su uso.

Indicaciones del estudio de médula ósea

No se recomienda como prueba de rutina, pero debe considerarse en pacientes mayores de 60 años, en los que muestren refractariedad o mala respuesta al tratamiento de primera línea, cuando existan rasgos atípicos en sangre periférica y antes de indicar la esplenectomía. En estos casos se debe realizar aspirado/biopsia de médula ósea con estudio citogenético.

El diagnóstico de PTI se realiza por exclusión sistemática de otras causas de trombocitopenia y, esencialmente, se basa en la amnanesis, la exploración física, el hemograma y la extensión de sangre periférica. La determinación de anticuerpos antiplaquetarios no está indicada. El estudio de médula ósea no se debe realizar de forma sistemática en enfermos de edades inferiores a los 60 años.

Tabla 1.4. Pruebas complementarias recomendadas para el diagnóstico

Estudios sistemáticos básicos	Hemograma con reticulocitos Extensión de sangre periférica Estudio de coagulación Bioquímica básica de sangre y orina Dosificación de inmunoglobulinas
Estudios de autoinmunidad	Test de Coombs directo Anticuerpos antinucleares
Estudios microbiológicos	VIH VHC VHB
Estudio de médula ósea	Pacientes >60 años Refractarios a tratamiento de primera línea Rasgos atípicos en sangre periférica Previo a indicación de esplenectomía
Otros estudios a considerar según la evolución clínica	Anticuerpos antifosfolípido Anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea <i>H. pylori</i> : prueba del aliento o antígeno en heces Otras serologías

BIBLIOGRAFÍA

1. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106(2): 244-51.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93.
4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511-21.
5. Stasi R, Sarpawari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, *et al.* Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-40.

2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Consideraciones generales

Los objetivos principales del tratamiento de la PTI son revertir y evitar la hemorragia manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro (superior a $20-30 \times 10^9/L$). La mortalidad asociada a la PTI es de 0,016-0,038 por paciente y año a riesgo (0,5-5%) (1), y la morbimortalidad en estos pacientes está asociada tanto a la hemorragia como a los efectos secundarios del tratamiento (2). El riesgo de hemorragia grave suele asociarse a recuentos de plaquetas inferiores a $10-30 \times 10^9/L$ y es mayor en pacientes de edad avanzada (1). Por último, hay que tener en cuenta que hasta un 9% de los pacientes adultos pueden tener una remisión espontánea (por lo general en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico) y entre un 3 y un 15% desarrollará una enfermedad autoinmune sistémica en los siguientes años (3).

Los objetivos principales del tratamiento de la PTI son revertir y evitar la hemorragia manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro.

Criterios de inicio del tratamiento

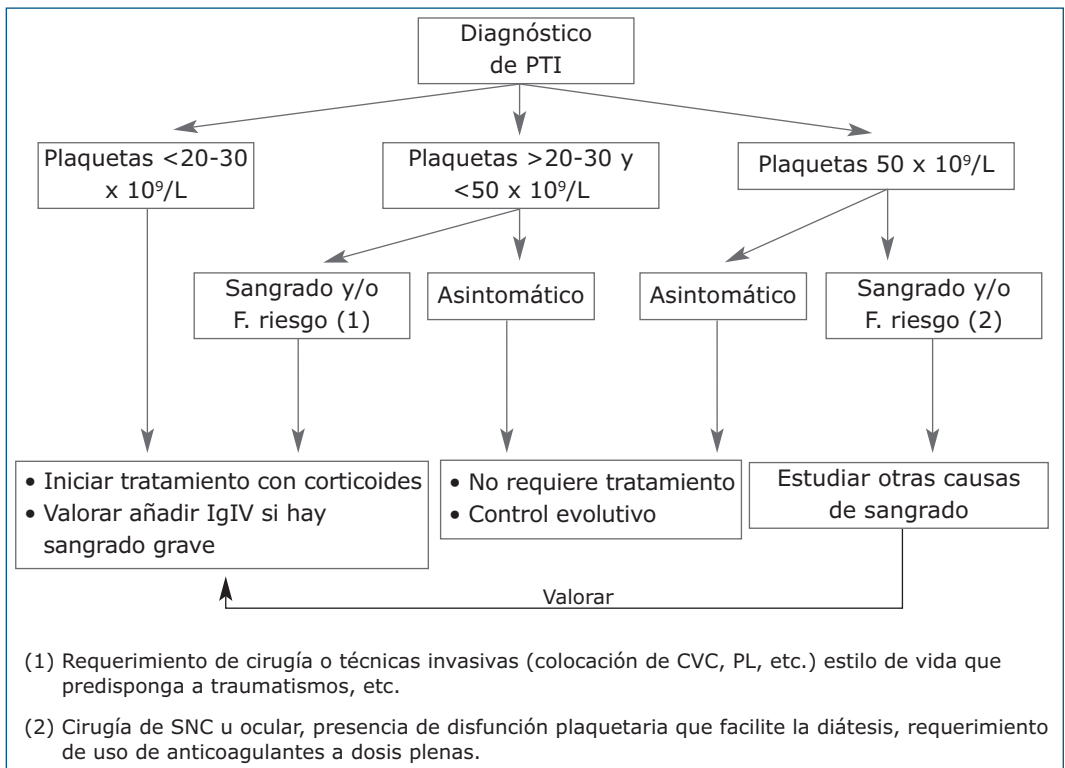
La decisión de iniciar el tratamiento se basa, fundamentalmente, en la presencia de manifestaciones hemorrágicas y, en determinadas ocasiones, en la cifra de plaquetas (3). Con recuentos inferiores a $20-30 \times 10^9/L$, los pacientes pueden ser candidatos a recibir tratamiento independientemente de las manifestaciones de hemorragia (3). Los pacientes con recuentos de plaquetas entre $20-30$ y $50 \times 10^9/L$ suelen tener un curso estable y sin complicaciones hemorrágicas (2), y no son candidatos a recibir tratamiento, excepto los que presenten hemorragia o vayan a ser intervenidos quirúrgicamente (3). El tratamiento con recuentos superiores a $50 \times 10^9/L$ plaquetas se reserva para pacientes en los que se dan circunstancias especiales (3) (Tabla 2.1., Figura 2.1.).

Aunque el criterio de remisión completa exige un recuento superior a $100 \times 10^9/L$ plaquetas (4), recuentos superiores a $30 \times 10^9/L$ reducen notablemente el riesgo de hemorragia. La decisión de iniciar el tratamiento debe tener en cuenta también las características de cada paciente (trabajo, estilo de vida, aficiones, enfermedades asociadas, etc.). Por último, los criterios que se siguen en el caso del tratamiento inicial no son necesariamente los aplicables durante la evolución de la enfermedad. El conocimiento de la tendencia a sangrar, la respuesta a tratamientos previos, la edad y la existencia de comorbilidad, entre otras características de un paciente concreto, pueden modificar el dintel de plaquetas a partir del cual iniciar el tratamiento en fases posteriores de la evolución de la enfermedad.

Tabla 2.1. Criterios de inicio del tratamiento

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Criterios para iniciar tratamiento
<20-30	En general, está indicado iniciar el tratamiento independientemente de la presencia de hemorragia
>20-30 y <50	No se recomienda iniciar el tratamiento en ausencia de hemorragia Se recomienda tratamiento si: diátesis hemorrágica, necesidad de cirugía o de técnicas invasoras (colocación de catéter venoso, punción lumbar, etc.), estilo de vida que predisponga a traumatismos, entre otros
>50	En general no está indicado el tratamiento En caso de hemorragia, se recomienda buscar otras causas que la expliquen En las siguientes circunstancias, se puede considerar indicado realizar tratamiento: cirugía del SNC u ocular, disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, necesidad de administrar anticoagulantes a dosis plenas

Figura 2.1. Algoritmo de decisión a la hora de iniciar tratamiento en pacientes diagnosticados de PTI



La decisión de iniciar tratamiento se basa, fundamentalmente, en las manifestaciones hemorrágicas y en la cifra de plaquetas (<20 x 10⁹/L).

Tratamiento de primera línea

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son el tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con PTI (3) (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Tratamiento de primera línea

Fármaco	Posología propuesta	Comentarios
	Opciones	
Prednisona	1 mg/kg/día	Es el glucocorticoide más usado. Respuestas en torno al 40-70% a los 5-10 días, y de ellas un 30% se mantienen. Las dosis más altas no logran mejores resultados
	0,5-2 mg/kg	
Dexametasona	40 mg/día x 4 días, cada 2 semanas x 3 ciclos	Respuestas alrededor del 80-90%, a los 5-7 días, el 40-70% de ellas mantenidas
	40 mg/día x 4 días, cada 2-4 semanas x 1-6 ciclos	
IgIV	1 g/kg/día x 2 días	En general asociado a glucocorticoides. Respuestas transitorias en torno al 90%, pero todas limitadas a 2-6 semanas
	0,4 g/kg/día x 5 días	

IgIV: inmunoglobulinas intravenosas.

Prednisona

La dosis inicial más habitual es 1 mg/kg/día. Es de gran importancia limitar la duración del tratamiento con el fin de reducir los efectos secundarios (5); en este sentido, es recomendable realizar una evaluación de la respuesta a las 2 semanas e iniciar el descenso de la dosis de glucocorticoides hasta su supresión en un plazo de 4-6 semanas (5). Algunos pacientes pueden requerir una prolongación del tratamiento con prednisona para mantener la cifra de plaquetas adecuada, pero en estos casos es recomendable valorar una segunda línea de tratamiento, ya que dosis de prednisona superiores a 5-10 mg/día de forma mantenida se asocian a un alto riesgo de efectos secundarios graves.

Dexametasona

Es una alternativa a la prednisona. La dosis recomendada es de 40 mg/día, durante 4 días, cada 2 semanas y hasta 3 ciclos (6). La principal ventaja frente a la prednisona es que se trata de un tratamiento mejor definido en el tiempo y más recortado, lo que permite un mejor cumplimiento, reduce la dosis total de glucocorticoides y, posiblemente, genera una respuesta más rápida y de mayor duración (6, 7).

Inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)

En general se utilizan en combinación con los glucocorticoides en primera línea terapéutica en pacientes con hemorragia activa grave (OMS >2) en los que se requiere una respuesta rápida. En caso de que el tratamiento con glucocorticoides esté absolutamente contraindicado (psicosis o diabetes no controlada con el tratamiento adecuado), se puede recurrir a las IgIV en primera línea y valorar posteriormente alguna de las opciones de tratamiento de segunda línea. La dosis recomendada es de 1 g/kg/día durante 2 días (se pueden establecer otras pautas repartiéndolo entre 2 y 4 días a fin de mejorar la tolerancia).

El tratamiento de primera línea son los glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg o dexametasona 40 mg/día durante 4 días). La adición de IgIV se reserva para pacientes con hemorragia grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1630-8.
2. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-54.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an International Working Group. *Blood* 2009; 113: 2386-93.
5. Cines, DB, Bussel, JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244.
6. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, *et al.* Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
7. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1036-8.

3. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Consideraciones generales

En los pacientes que recaen o no responden adecuadamente a la primera línea de tratamiento se deberá iniciar una segunda línea de tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente. El objetivo de la misma es conseguir reducir la toxicidad de tratamientos inmunosupresores a largo plazo.

A la esplenectomía se le considera el tratamiento con mayor tasa de remisiones completas duraderas. Sin embargo, algunos pacientes no la aceptan o es una intervención de alto riesgo. Para estos casos, disponemos de varias opciones terapéuticas que se revisarán más adelante.

La esplenectomía está indicada como tratamiento de segunda línea en sujetos con PTI persistente o crónica grave en los que no esté contraindicado realizar esta intervención quirúrgica. No se recomienda su realización antes de que transcurran 6 meses desde el diagnóstico, dada la posibilidad de mejorías o remisiones espontáneas en una pequeña proporción de pacientes.

No existen factores predictivos de la respuesta a la esplenectomía claramente definidos (1). Parece que los sujetos más jóvenes presentan mayores tasas de respuesta, pero sin una edad de corte establecida. En lo referente al valor predictivo de los estudios de cinética plaquetaria, los resultados también son variables y controvertidos.

Aproximadamente el 80% de los pacientes responden a la esplenectomía, manteniendo una cifra de plaquetas normal a los cinco años en más del 60% de los casos (2). La mayoría de las recaídas se producen en los dos primeros años tras la esplenectomía, si bien no parece haber una estabilización definitiva.

No se han definido contraindicaciones específicas de la esplenectomía para pacientes con PTI, aunque la tasa de morbilidad de la esplenectomía aumenta en relación con factores como la obesidad, la edad avanzada y la pluripatología crónica (3). La mortalidad relacionada con el procedimiento es del 1 y del 0,2% según se realice por laparotomía o por vía laparoscópica (1, 3), respectivamente. El 10% de los pacientes intervenidos por vía laparoscópica y el 13% de los intervenidos por laparotomía presentan complicaciones durante la intervención (1, 4). Las más frecuentes durante el acto quirúrgico son hemorragias y laceraciones de órganos. Entre las complicaciones postoperatorias destacan las hemorragias, los abscesos subfrénicos, la trombosis venosa profunda y las complicaciones respiratorias (neumonías y atelectasias) (3, 4).

Recomendaciones previas a la realización de una esplenectomía

- Realización de TC para definir el tamaño del bazo y la existencia de bazos accesorios subsidiarios de extirpación (4).

- Por lo general, la esplenectomía puede llevarse a cabo de forma segura con cifras muy bajas de plaquetas, si bien son deseables valores superiores a $20 \times 10^9/L$ (4).
- Al menos dos semanas antes de la esplenectomía, debe realizarse la vacunación del paciente frente a *Haemophilus influenzae* tipo B, frente a *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), con sus revacunaciones pertinentes (5, 6). Tras cualquier vacuna, se ha de vigilar la posible agudización temporal de la trombocitopenia.

Recomendaciones que se deben considerar tras la realización de la esplenectomía

- La anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular está, en general, indicada en los pacientes que se someten a esplenectomía, siempre previa valoración de la cifra de plaquetas y de otros factores de riesgo hemorrágico del paciente, y se ha de mantener durante al menos 4 semanas en pacientes con alto riesgo de trombosis del eje esplenoportal (4).
- En sujetos mayores de 16 años, la mayoría de las infecciones se producen en los primeros 3-5 años después de la esplenectomía. La mortalidad por sepsis es del 1,4%. No hay consenso sobre la indicación de profilaxis antibiótica en los adultos (5). En caso de alto riesgo infeccioso o infecciones de repetición pese a la adecuada vacunación, se ha propuesto hacer profilaxis antibiótica con uno de los siguientes esquemas: penicilina G benzatina, 1.200.000 UI/mes; fenoximetilpenicilina, 250-500 mg dos veces al día; amoxicilina clavulánico, 500/125 mg en una dosis diaria, o eritromicina, 500 mg dos veces al día en casos de alergia a las penicilinas (5, 6). Ante cuadros de infección, el tratamiento empírico oral recomendado es amoxicilina-clavulánico, 500/125 mg/8 horas; cefuroxima acetilo, 1 g/12 h, o levofloxacino, 500 mg/24 h (7).
- La información adecuada al paciente es un aspecto fundamental (6, 7). El paciente ha de tener presente que cualquier episodio de fiebre o escalofríos puede ser signo de sepsis fulminante y debe consultar con premura; existe cierto grado de acuerdo sobre la autoadministración de antibióticos en estos casos. Asimismo, tendrá información relativa a otras situaciones de riesgo, como la profilaxis antiinfecciosa recomendada en viajes a países con riesgos específicos, ya que las infecciones por parásitos como la malaria pueden resultar muy graves en estos pacientes.

La esplenectomía es el tratamiento de segunda línea más eficaz para la PTI. El 60% de los pacientes responden y mantienen la respuesta a los 5 años, sin que se hayan definido factores predictivos de respuesta. La morbilidad aumenta en relación con factores como la obesidad, la edad avanzada y la pluripatología crónica. Se recomienda la vacunación frente a bacterias encapsuladas antes de la esplenectomía, así como la información al paciente sobre cómo actuar ante la sospecha de un cuadro séptico.

Irradiación y embolización esplénica

La irradiación y la embolización pueden ser alternativas en pacientes en los que la esplenectomía no es viable. Sin embargo, sus resultados a largo plazo distan mucho de los obtenidos mediante una exéresis quirúrgica del bazo (8). En el caso de la embolización, las tasas de respuesta son del 50%, con un 30% de recaídas en los primeros 3 años, susceptibles de obtener nueva respuesta con una reembolización. Su uso más extendido es como práctica previa a una esplenectomía urgente en pacientes con cifras de plaquetas muy bajas y sin respuesta a otras terapias.

Agentes trombopoyéticos

Para los pacientes en los que la esplenectomía esté contraindicada o que no la acepten, los nuevos agentes trombopoyéticos son la alternativa que ofrece una mayor eficacia y menor toxicidad (únicos con grado de recomendación A según las guías internacionales).

Los agentes trombopoyéticos son fármacos con un mecanismo de acción totalmente diferente al de los fármacos que se han utilizado, clásicamente, en el tratamiento de la PTI, ya que no modifican la respuesta inmune sino que aumentan la producción plaquetaria, estimulando el receptor de la trombopoyetina. Se dispone de dos agonistas del receptor de la trombopoyetina, el romiplostim y el eltrombopag, que están aprobados para el tratamiento de adultos con PTI crónica refractaria a esplenectomía en los que esta intervención está contraindicada.

Para los pacientes con PTI refractaria a la esplenectomía y para aquéllos en los que esté contraindicada esta intervención quirúrgica o no acepten su realización, los nuevos agentes trombopoyéticos son, actualmente, los fármacos de elección por su eficacia y excelente perfil de seguridad.

Romiplostim

Se administra por vía subcutánea una vez por semana, iniciando el tratamiento con una dosis de 1 µg/kg e incrementándola en 1 µg/kg/semana si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/L$, sin exceder la dosis máxima de 10 µg/kg. La máxima respuesta se alcanza a las dos semanas de la primera dosis. Si la cifra de plaquetas en dos semanas consecutivas es $>150 \times 10^9/L$, debe bajarse la dosis en 1 µg/kg. Si la cifra de plaquetas es $>250 \times 10^9/L$, debe suspenderse el tratamiento temporalmente, para volver a iniciarlo con una dosis reducida en 1 µg/kg cuando la cifra de plaquetas sea $<150 \times 10^9/L$.

Los acontecimientos adversos más frecuentes descritos en los pacientes tratados con romiplostim son leves, predominando ligeras cefaleas. En algunos pacientes se ha observado un aumento de la reticulina en la médula ósea, que es reversible tras la retirada del fármaco. La relevancia de estos hallazgos está aún por determinar (9-11).

Se administra por vía subcutánea una vez por semana iniciando con una dosis de 1 µg/kg, aumentando en 1 µg/kg/semana si el recuento de plaquetas es <50 x 10⁹/L, sin exceder la dosis máxima de 10 µg/kg.

Eltrombopag

Se administra por vía oral a la dosis inicial de 50 mg al día, salvo en pacientes de origen asiático o con insuficiencia hepática grave, en los que se comenzará con 25 mg al día. Se podrá subir la dosis hasta un máximo de 75 mg al día con el fin de alcanzar un recuento plaquetario >50 x 10⁹/L. El tratamiento de mantenimiento se realizará de acuerdo a los recuentos plaquetarios; la dosis de eltrombopag oscilará entre 25 y 75 mg/día. La respuesta máxima se alcanza a las dos semanas de iniciado el tratamiento. Si se suspende éste, los recuentos de plaquetas vuelven a los valores basales dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión del fármaco (12, 13).

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia son leves, destacando la cefalea moderada. Las alteraciones de la función hepática observadas en algunos pacientes recomiendan la práctica de controles periódicos de las transaminasas y la bilirrubina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el ajuste de la dosis y mensualmente en pacientes con recuentos estables de plaquetas. En pacientes con enfermedad hepática crónica se ha registrado un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos. En algunos pacientes se ha observado un aumento de la concentración de reticulina en la médula ósea, aunque la relevancia de estos hallazgos está aún por determinar.

La administración conjunta de eltrombopag con antiácidos y productos lácteos puede disminuir su absorción. La inhibición por eltrombopag de los transportadores de membrana OATP1B1 y BCRP podría aumentar la exposición de los fármacos que utilizan estos transportadores, como las estatinas.

Se administra por vía oral a la dosis inicial de 50 mg al día. Se podrá subir la dosis hasta un máximo de 75 mg al día con el fin de alcanzar un recuento plaquetario >50 x 10⁹/L.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kojouri K, Vesely S, Terrell D. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications *Blood* 2004; 104: 2623-34.
2. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG *et al.* Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-7.

3. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549–54.
4. Habermalz B, Sauerland S, Decker G, Delaitre B, Gigot FJ, Leandros E *et al.* Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008; 22: 821-48.
5. Davis JM, Barnes R, Milligan D for the Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med JRCPL* 2002; 2: 440-3.
6. Lammers AJ, Veninga D, Lombarts MJ. Management of post-splenectomy patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 399-405.
7. Lamsfus-Prieto JA, Membrilla-Fernández E, Garcés-Jarque JA. Prevención de la sepsis en pacientes esplenectomizados. *Cir Esp* 2007; 81 (5): 247-51.
8. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 535-56.
9. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-71.
10. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363: 1889-98.
11. Nplate (Romiplostim). Ficha técnica: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC5000.
12. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Koveleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9664): 641-8.
13. http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf

4. TRATAMIENTO EN PACIENTES REFRACTARIOS

En aproximadamente el 20% de los pacientes con PTI no se logran respuestas satisfactorias tras tratamientos de primera y segunda línea, incluyendo glucocorticoides, esplenectomía y agentes trombopoyéticos.

Una proporción considerable de estos pacientes no presenta clínica hemorrágica y su calidad de vida no está limitada de forma significativa. Sin embargo, algunos tienen clínica hemorrágica evidente, con riesgo vital. Para este subgrupo de pacientes las opciones terapéuticas son limitadas.

Opciones terapéuticas

Antes de iniciar cualquier tratamiento, deben analizarse los riesgos y los beneficios, ya que algunos pacientes pueden preferir asumir los riesgos de su situación clínica antes que sufrir los efectos secundarios de los tratamientos. Asimismo, deben evaluarse otras posibles causas de trombocitopenia, en especial los síndromes mielodisplásicos en pacientes de edad avanzada (1).

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos B. Durante la última década se ha utilizado en pacientes con PTI refractaria (2). Generalmente se administra en infusión intravenosa a la dosis de 375 mg/m²/semana, durante 4 semanas, pero también se han propuesto dosis más reducidas (100 mg/m²). No obstante, no existen estudios prospectivos y aleatorizados.

En el único estudio multicéntrico en fase II disponible (3), se observó que, al año de recibir el tratamiento, el 40% de los pacientes tenían un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ y el 33% mantenían cifras elevadas de plaquetas a los dos años. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado (4) en el que se usó la combinación de rituximab y dexametasona en pacientes con diagnóstico nuevo de PTI. Estos resultados sugieren que el tratamiento combinado con dexametasona y rituximab puede ser una opción eficaz antes de indicar la esplenectomía.

Respecto a los efectos secundarios del rituximab, son destacables los relacionados con la primera infusión (náuseas, escalofríos, rinitis, urticaria con sensación de sofoco, hipertensión, erupción, fiebre, prurito, irritación de garganta e hipotensión), generalmente leves y transitorios, más infrecuentes en las siguientes dosis y que se reducen y limitan con la premedicación. Se ha descrito la reactivación de la infección en los portadores asintomáticos del virus de la hepatitis B, por lo que es un aspecto que hay que tener en cuenta antes de de-

cidir el inicio del tratamiento con rituximab. Otra rara pero importante complicación es la reactivación del poliomavirus JC, que causa leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Opciones basadas en quimioterapia

Quimioterapia con agentes únicos

Los agentes empleados en la PTI refractaria han sido múltiples y su eficacia muy variable (5). Los más usados han sido los alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina, 1 mg/m²/semana durante 4 semanas, o vinblastina, 0,1 mg/kg/semana durante 6 semanas), la ciclofosfamida (1-3 mg/kg/día) y la azatioprina (150-300 mg/día). No se dispone de estudios controlados que avalen y comparen su eficacia. Con todo, cabe decir que, en general, la eficacia es muy limitada y, sobre todo, transitoria. Alguno de estos fármacos puede dar lugar a efectos secundarios importantes.

Quimioterapia en combinación

Hay algún estudio en el que se ha ensayado la combinación de agentes con acción inmunosupresora y citotóxica. Un ejemplo es la asociación de ciclofosfamida (100-200 mg/día IV), días 1-5 o 1-7 y prednisona (0,5-1 mg/kg/día) días 1-7, combinada con vincristina (1-2 mg IV) día 1, y uno de los siguientes: azatioprina (100 mg/día VO) días 1-5 o 1-7 o etopósido (50 mg/día VO) días 1-7. La respuesta global en 31 pacientes fue del 68% y la respuesta completa del 42%. La tolerancia fue buena (6). Otra posible combinación es la de rituximab, ciclofosfamida y dexametasona.

Agentes inmunosupresores/inmunomoduladores

Alemtuzumab

Con escasos datos que lo apoyen, se ha propuesto el uso de alemtuzumab como alternativa terapéutica para las PTI graves con clínica hemorrágica de riesgo vital (7). El inconveniente de este fármaco es la intensa y prolongada inmunosupresión que causa, lo que hace indispensable llevar a cabo una profilaxis antiinfecciosa.

Ciclosporina A y micofenolato

La ciclosporina A (5 mg/kg/día durante 6 días y 2,5-3 mg/kg/día, con controles de concentraciones plasmáticas) y el micofenolato (1.000 mg/12 h, durante 3-4 semanas) se han empleado ocasionalmente con una respuesta muy variable, que suele desaparecer tras su suspensión. Sus efectos secundarios y la escasa experiencia limitan su uso a casos con falta de respuesta a otras opciones.

Otros fármacos

El danazol es un derivado semisintético de la progesterona con efecto anabolizante androgénico atenuado. Se ha administrado a dosis entre 400 y 800 mg/día durante un mínimo de 8 sema-

nas, aunque se ha sugerido administrarlo entre 3 y 6 meses antes de asegurar su falta de respuesta. No está exento de efectos secundarios y los resultados del tratamiento son controvertidos.

Con la dapsona (75-100 mg) se han conseguido respuestas hasta en el 50% de los pacientes, aunque sus efectos secundarios, sobre todo cutáneos, obligan con frecuencia a suspender su administración. Puede provocar metahemoglobinemia, así como anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

El TPH autogénico y el alogénico se han empleado en algunos casos de PTI crónica refractaria muy evolucionada o de síndrome de Evans, aunque sin criterios estandarizados de aplicación. De hecho, existen muy pocos ensayos clínicos y datos de registros de TPH (8). En ellos se pone de manifiesto la elevada toxicidad por complicaciones infecciosas y hemorrágicas, y también el escaso número de respuestas mantenidas a largo plazo. Por ello el TPH únicamente debería considerarse en los pacientes con PTI crónica refractaria grave en los que hayan fracasado otras opciones de tratamiento. Esta medida terapéutica debe considerarse experimental.

Las opciones terapéuticas para pacientes refractarios a esplenectomía y a agentes trombopoyéticos son múltiples, pero la tasa de respuesta y su duración son muy variables. Además, no hay estudios controlados que evalúen y comparen su eficacia.

El rituximab puede ser una opción prometedora, aunque deben valorarse cuidadosamente sus efectos secundarios a corto y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008; 143: 16-26.
2. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33.
3. Godeau B, Porcher R, Fain O, *et al.* Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004.
4. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, *et al.* Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 2755-62.
5. Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66(Suppl2): S11-21.
6. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007; 110: 3526-31.
7. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, *et al.* The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2001; 114: 891-8.
8. Passweg JR, Rabusin M. Hematopoietic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias. *Autoimmunity* 2008; 28: 660-5.

5. SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con PTI es muy variable y no existen recomendaciones establecidas. No obstante, pueden darse unas recomendaciones basadas en la experiencia clínica que pueden servir de ayuda inicial.

Pacientes con recuento de plaquetas estable, que no requieren tratamiento (sólo observación)

- Hemograma cada 3-6 meses.
- Educación del paciente para que consulte en caso de:
 - Signos de hemorragia.
 - Previsión de cirugía o procedimiento invasor (incluyendo exodoncias).
 - Gestación.
- Mantener un alto índice de sospecha de otras enfermedades autoinmunes.

Pacientes que requieren tratamiento activo

- **Hemograma a demanda.** Es importante disponer del resultado con la mayor inmediatez posible, ya que los recuentos de plaquetas pueden variar notablemente en menos de 24 horas.
- **Consideraciones propias de la modalidad terapéutica:** cada tratamiento tiene una potencial toxicidad inmediata (se detalla en otros capítulos), pero no hay que olvidar eventuales toxicidades tardías. A continuación se listan las complicaciones más relevantes a que pueden dar lugar los tratamientos actuales de los pacientes con PTI que necesitan controles específicos.
 - **Corticoterapia prolongada:**
 - Control de la glucemia.
 - Control de la tensión arterial.
 - Prevención de la osteoporosis.
 - Prevención de infecciones.
 - **Rituximab:**
 - Función hepática (reactivación del VHB).
 - Clínica neurológica (leucoencefalopatía multifocal progresiva).
 - **Agentes trombopoyéticos:**
 - Hemograma semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.
 - Hemograma cada 4-6 semanas si los recuentos de plaquetas se mantienen estables (entre $50 \times 10^9/L$ y $250 \times 10^9/L$).

- Morfología de la extensión de sangre si se sospecha mielofibrosis.
- Signos de trombosis.
- En caso de administración de eltrombopag debe vigilarse la función hepática.

– **Esplenectomía:**

- Prevención de infecciones: revacunar cuando esté indicado.
- Tratamiento temprano de las infecciones.

El seguimiento de los pacientes con PTI debe individualizarse en función de la estabilidad del recuento de plaquetas y de la modalidad terapéutica. Es fundamental la educación del paciente acerca de las manifestaciones clínicas y de los riesgos de la enfermedad.

6. PTI EN EL NIÑO

Las presentes recomendaciones son una síntesis del documento elaborado por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica.

Aspectos característicos de la PTI en el niño

La incidencia mayor de PTI en el niño se registra entre los 2 y los 8 años de edad y suele haber antecedentes de un episodio infeccioso desencadenante. La enfermedad tiene tendencia a la remisión espontánea, incluso a los 2 años de evolución. El riesgo traumático es superior, sobre todo en preescolares y adolescentes con intensa actividad física, con frecuencia reacios a restringirla. El niño tiene menor comorbilidad, lo que facilita el manejo de la enfermedad. Por otra parte, al disponer de una mayor proyección de años y expectativa de vida, es muy importante valorar los efectos adversos y las posibles secuelas, tanto de la enfermedad y sus complicaciones como de los tratamientos.

Clasificación diagnóstica

Se recomienda la nueva clasificación referida en la conferencia de consenso ya comentada en esta guía.

Criterios para la evaluación clínica de la gravedad

Las decisiones terapéuticas se deben tomar considerando múltiples factores y las recomendaciones basadas exclusivamente en las cifras de plaquetas son muy controvertidas. Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo cuya presencia incrementa el riesgo de hemorragia grave, fundamentalmente la intracraneal (Tabla 6.1.).

Exploraciones complementarias

Exploraciones básicas recomendadas en el momento del diagnóstico

En todos los pacientes con trombocitopenia se debe realizar una anamnesis detallada y una exploración física completa que permitan descartar otras enfermedades hematológicas o situaciones que, de forma secundaria, puedan producir trombocitopenia. Los estudios detallados en la Tabla 6.2. son los recomendados por considerarse básicos para un diagnóstico y un seguimiento adecuados.

Exploraciones adicionales

Están especialmente indicadas en los pacientes que no remiten espontáneamente o no responden al tratamiento. Se detallan en la Tabla 6.2.

Tabla 6.1. Criterios para la evaluación clínica de la gravedad

Clínica cutánea	Equimosis, petequias en piel. Incluye pacientes con petequias muy aisladas en la mucosa oral
Clínica cutáneo-mucosa	
Hemorragia activa	Epistaxis que precisa taponamiento Hematuria Hemorragia digestiva macroscópica Menorragia Gingivorragia importante Cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar transfusión de hematíes
Factores de riesgo hemorrágico	Hematuria TCE, politraumatismo previo Tratamiento con antiagregantes hasta 7-10 días antes Diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis

Tabla 6.2. Exploraciones complementarias**Exploraciones básicas recomendadas en el momento del diagnóstico**

- Hemograma y recuento de reticulocitos
- Morfología en sangre periférica con revisión por persona experta
- Estudio de la hemostasia: TP, TTPA, TT, fibrinógeno
- Grupo, Rh y Coombs directo
- Inmunoglobulinas
- Estudio microbiológico: CMV, VEB, parvovirus B19, VHS, VHH-6, VIH, VHB, VHC
- Bioquímica hemática: GOT, GPT, LDH, glucosa, urea, creatinina
- Control de hematuria microscópica
- Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa: indicado en todos los niños con clínica que no sea típica, anomalías en el hemograma y en los que la morfología en sangre periférica no haya podido ser revisada por una persona experta, especialmente si se inicia tratamiento con glucocorticoides

Exploraciones adicionales

- Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa si no se hizo previamente. Valorar la realización de biopsia, inmunofenotipo y citogenética para completar el estudio
- Poblaciones linfocitarias
- Anticuerpos antinucleares y, opcionalmente, otros estudios de autoinmunidad
- Otros: detección de *H. pylori*, estudio de celiaquía

Tratamiento de la PTI

Recomendaciones generales

En el momento del diagnóstico debería considerarse el ingreso hospitalario en los pacientes con hemorragia activa, factores de riesgo hemorrágico o un recuento de plaquetas igual o inferior a $20 \times 10^9/L$. Deben evitarse los inyectables intramusculares y las punciones en vasos de difícil compresión. Está contraindicado el empleo de ácido acetilsalicílico o sus derivados; se administrarán sólo en caso estrictamente necesario otros fármacos que puedan alterar la agregación plaquetaria (antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos). Se indicará una restricción de la actividad deportiva a tenor de la clínica y del riesgo traumático.

Líneas de tratamiento

Tratamientos de primera línea

Se les considera el tratamiento inicial de la PTI.

- **Prednisona VO o metilprednisolona IV, en 3 dosis:** 4 mg/kg/día (dosis máxima 180 mg/día) durante 4 días, 2 mg/kg durante 3 días y suspender. Se propone esta posología por haberse mostrado eficaz y posibilitar un descenso rápido y con menos efectos adversos asociados al tratamiento esteroideo.
- **Inmunoglobulinas IV a altas dosis:** 0,8-1 g/kg, 1 dosis. Inducen un ascenso más rápido del recuento plaquetario. Son hemoderivados y su administración no está exenta de efectos adversos (náuseas, vómitos, cefalea, anafilaxia -en pacientes con déficit de IgA-, y meningitis aséptica).

Tratamientos de segunda línea

Se emplean en pacientes en los que el tratamiento previo ha fracasado.

- **Inmunoglobulina anti-D IV:** indicada en pacientes Rh+, a dosis de 50-75 g/kg en dosis única, perfundida en una hora. Es un hemoderivado y con frecuencia desencadena hemólisis importantes, por lo que debe monitorizarse al enfermo (Hb, reticulocitos y bilirrubina indirecta).
- **Bolus de glucocorticoides:** metilprednisolona, 30 mg/kg/día, durante 3 días, en perfusión IV de dos horas.
- **Dexametasona VO:** 0,6 mg/kg/día en una dosis (máximo de 40 mg), durante 4 días cada mes.

Tratamientos de tercera línea

Están indicados en caso de fracaso de los tratamientos anteriores en pacientes con clínica hemorrágica activa o factores de riesgo y trombocitopenia persistente o crónica con recuentos inferiores a $30 \times 10^9/L$. Se recomienda prescribirlos y administrarlos en centros especializados.

- **Esplenectomía.** Indicada en la PTI de diagnóstico reciente o persistente ante una urgencia hemorrágica con riesgo vital que no responde al tratamiento previo, y en PTI crónica ante una urgencia hemorrágica con riesgo vital; a valorar en pacientes mayores de 5 años, sin-

tomáticos y refractarios a los tratamientos previos, cuando interfieren en el desarrollo normal de su vida, en pacientes con más de dos años de evolución. La profilaxis y el tratamiento de la infección en el paciente esplenectomizado incluye: vacunación antineumocócica, antimeningocócica y frente a *Haemophilus influenzae*; profilaxis con penicilina oral diaria o amoxicilina hasta un mínimo de dos años tras la intervención; ante un síndrome febril sin foco, se debe iniciar terapia antibiótica con cobertura para neumococo, *Haemophilus* y meningococo.

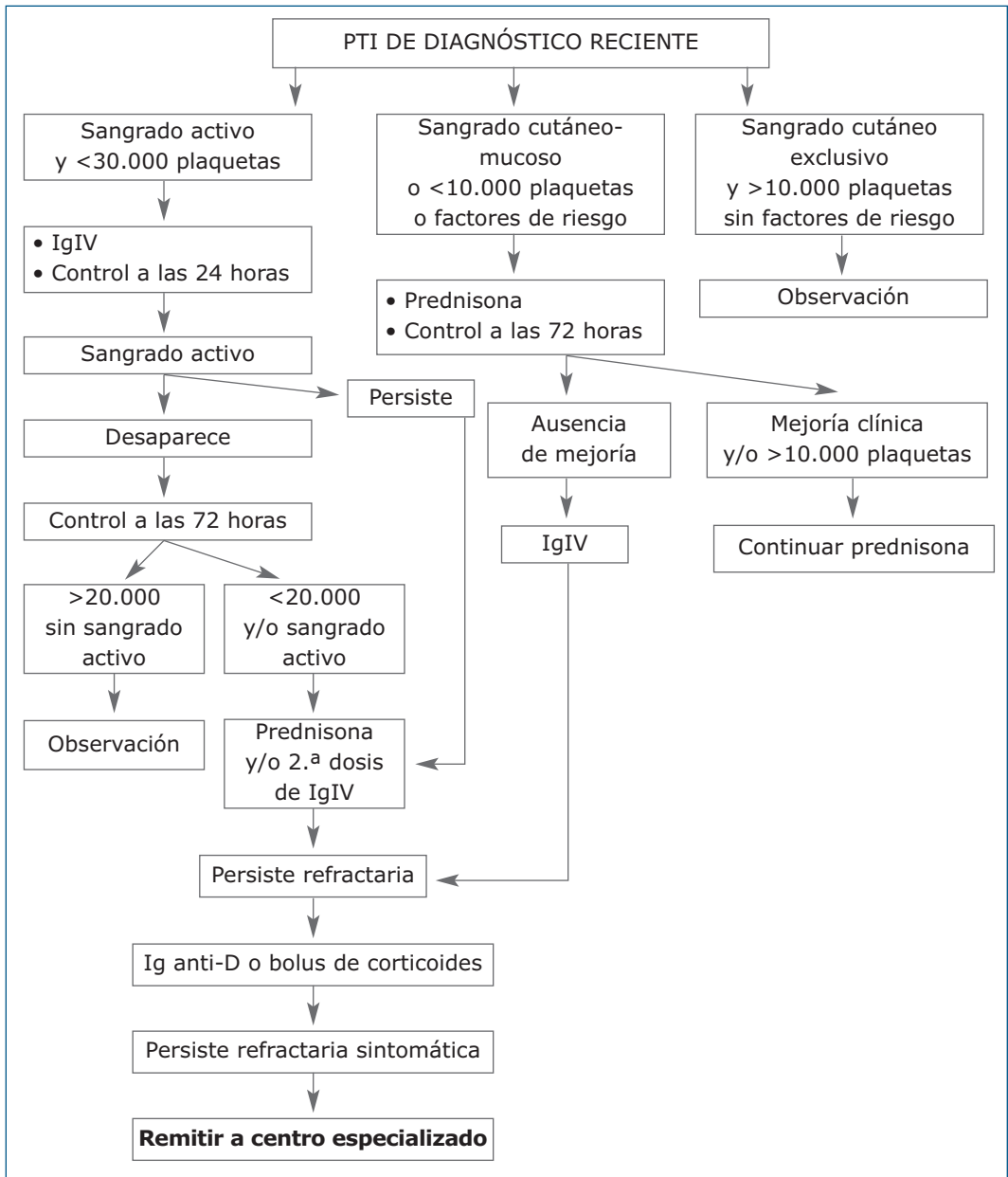
- **Agonistas del receptor de la trombopoyetina.** Constituyen un conjunto de moléculas de reciente aparición en la clínica respecto a las que no hay experiencia publicada en niños; no obstante, recientemente se dio a conocer el primer ensayo en fase I-II con romiplostim. Actualmente hay dos preparados:
 - **Romiplostim:** se administra por vía subcutánea con una periodicidad semanal. Actualmente está aprobado en España para el tratamiento de la PTI en adultos esplenectomizados refractarios a otros tratamientos y, en los que esté contraindicada la esplenectomía, como tratamiento de segunda línea.
 - **Eltrombopag:** se administra por vía oral. Hasta el momento existe menos experiencia con este preparado.
- **Anticuerpo monoclonal anti-CD20.** Se ha empleado en adultos y también en niños (aunque existe mucha menos experiencia), con una tasa de respuesta de entre el 30 y el 60% según cuál sea el tiempo de análisis. Su infusión requiere la vigilancia de problemas inmunoalérgicos agudos ocasionalmente graves. Existe riesgo infeccioso por depleción prolongada de los linfocitos B y actualmente está bajo vigilancia la posibilidad de leucoencefalopatía multifocal progresiva (comunicada tras su uso en otras enfermedades). Su administración debe indicarse por uso compasivo al no estar incluida esta indicación en la ficha técnica.

Tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente

Hay que valorar siempre el conjunto de datos clínicos y biológicos para un adecuado enfoque terapéutico. Los pacientes pueden clasificarse en diversos grupos en función de las manifestaciones clínicas, recuento de plaquetas y factores de riesgo hemorrágico, con la finalidad de establecer la opción de tratamiento más adecuada. En la [Figura 6.1](#), se expone el algoritmo de tratamiento propuesto.

Tratamiento de la PTI persistente y crónica

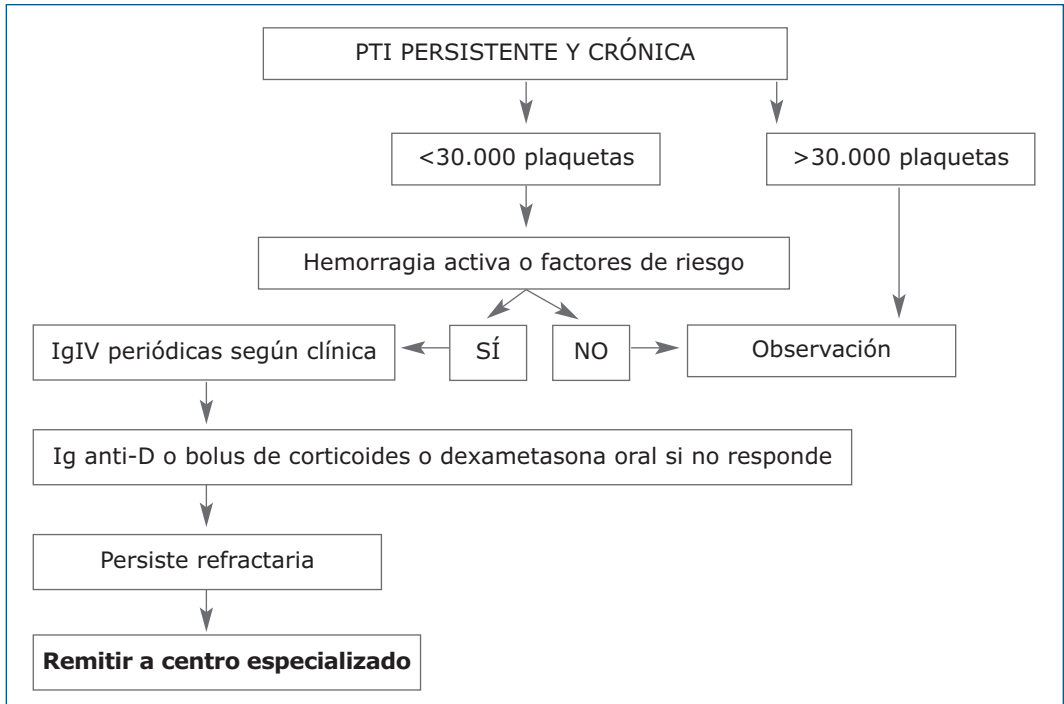
Hay que valorar siempre el conjunto de los datos clínicos y biológicos y procurar que el paciente lleve una vida lo más cercana a la normalidad y con los mínimos efectos adversos derivados del tratamiento, en espera de que la enfermedad entre en remisión. El mantenimiento de los recuentos por encima de $30 \times 10^9/L$ se ha elegido como factor determinante en el análisis de la decisión inicial. En la [Figura 6.2](#), se expone el algoritmo de tratamiento propuesto.

Figura 6.1. Algoritmo de tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente.

Tratamiento de las urgencias con riesgo vital y de las situaciones con riesgo especial

- En situaciones de urgencia con riesgo vital, como hemorragias del SNC u otras hemorragias que comprometan la vida del paciente, se recomienda administrar sucesivamente: me-

Figura 6.2. Algoritmo de tratamiento de la PTI persistente y crónica.



tilprednisolona IV 10 mg/kg en *bolus*, seguida de IgIV, 400 mg/kg, plaquetas, una unidad/ 5-10 kg, nueva dosis de IgIV, 400 mg/kg, valorando finalmente, según la respuesta, si es necesaria una esplenectomía urgente.

- En situaciones de riesgo especial, como en traumatismos craneoencefálicos, en pacientes politraumatizados y en cirugía urgente, se recomienda administrar IgIV 0,8-1 g/kg si el recuento es inferior a $50 \times 10^9/L$, y plaquetas si el recuento es inferior a $10 \times 10^9/L$.

En casos de cirugía programada se debe valorar el riesgo hemorrágico según la intervención. Se aconseja la administración de IgIV, 0,8-1 g/kg, si el recuento de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$. En la esplenectomía programada se debe administrar IgIV, 0,8-1 g/kg, si el recuento es inferior a $20 \times 10^9/L$ y efectuar pinzamiento precoz de la arteria esplénica.

La incidencia mayor de PTI en el niño se encuentra entre los 2 y los 8 años de edad. La enfermedad tiene tendencia a la remisión espontánea, incluso a los 2 años de evolución. Al disponer de una mayor proyección de años y expectativa de vida, es muy importante valorar los efectos adversos y las secuelas posibles de los diversos enfoques en su manejo.

Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo que, junto al recuento de plaquetas, determinan la recomendación terapéutica específica.

El diagnóstico se basa en la historia clínica y en un hemograma con morfología que excluyan otras causas de trombocitopenia. Se recomienda el aspirado medular en los casos de presentación atípica o con evolución a la cronicidad.

Los glucocorticoides a altas dosis en pauta corta y las IgIV son el tratamiento de primera línea. Se recomienda que los tratamientos de segunda línea y los de los pacientes refractarios se indiquen y controlen en centros especializados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llord A, Molina A, Astigarraga I, Dasí MA y Cervera A. Protocolo de estudio y tratamiento de la PTI en el niño, PTI-2010. Anales de Pediatría 2011 (en prensa). Presentado en el III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, Almería, 21-23 de Mayo de 2010.

7. TROMBOCITOPENIA EN EL EMBARAZO

La trombocitopenia con unos niveles de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ se observa en un 6% a 10% de los embarazos y puede deberse a múltiples causas, algunas de ellas específicas del embarazo y otras que tienen una mayor incidencia durante el mismo (1, 2) (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Causas de trombocitopenia asociadas al embarazo

Trombocitopenias aisladas	Trombocitopenias asociadas a trastornos generales
Gestacional (incidental)	Cuadros hipertensivos <ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia • Síndrome HELLP
Inmune (PTI)	Fallo hepático agudo graso
Relacionada con fármacos: TIH (con o sin trombosis)	Microangiopatías trombóticas <ul style="list-style-type: none"> • Púrpura trombótica trombocitopénica • Síndrome hemolítico urémico
Hereditarias: EVW tipo IIB	Inmunes <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico • Anticuerpos antifosfolípidos
Congénitas	Coagulación intravascular diseminada Infecciones virales: VIH, VEB, CMV Deficiencias nutricionales Hiperesplenismo Disfunción de la médula ósea
CMV: citomegalovirus; VEB virus de Epstein-Barr; EVW: enfermedad de von Willebrand; HELLP: hemólisis, elevación de las transaminasas y trombocitopenia; PTI: trombocitopenia inmune primaria; TIH: trombocitopenia inducida por heparina.	

Estudios poblacionales han demostrado que las cifras de plaquetas disminuyen un 10% durante el embarazo, y la mayor caída se observa en el tercer trimestre, debido a la combinación de la hemodilución y al incremento del aclaramiento en relación con la activación plaquetaria. Aunque no está establecido cuál es el valor absoluto mínimo para excluir una trombocitopenia gestacional, se considera que, en el caso de recuentos plaquetarios inferiores a $70-80 \times 10^9/L$, deben considerarse otras posibles causas de trombocitopenia.

La trombocitopenia gestacional es una alteración benigna y la causa más frecuente de trombocitopenia en la gestación.

En embarazadas con recuentos plaquetarios inferiores a $70-80 \times 10^9/L$, deben considerarse otras posibles causas de trombocitopenia.

Diagnóstico de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) en el embarazo

Se estima que la incidencia de la PTI en el embarazo es de un caso por cada 1.000-10.000 gestaciones. Es la causa más frecuente de trombocitopenia aislada en el primer trimestre de la gestación. Las mujeres con antecedentes de PTI pueden presentar una exacerbación o una recaída (3).

El diagnóstico de PTI, igual que en las mujeres no embarazadas, se basa en la exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia. En la [Tabla 7.2](#), se muestran las pruebas adicionales que deben solicitarse en el embarazo con el fin de excluir otras posibles etiologías, sobre todo cuando la trombocitopenia se observa en el tercer trimestre, y en la [Figura 7.1](#), se presenta el algoritmo diagnóstico para tipificar la posible etiología.

Tabla 7.2. Pruebas diagnósticas recomendadas en el embarazo

Evaluación básica similar a la de pacientes no embarazadas

Pruebas específicas en embarazo:

- Control de la TA
- Estudio de la hemostasia (TP, TTPA, fibrinógeno y dímeros D)
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Serología (autoinmunidad: AAN)
- Proteínas en orina
- Transaminasas

TA: tensión arterial; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; AAN: anticuerpos antinucleares.

El diagnóstico de PTI en el embarazo se basa en la exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia.

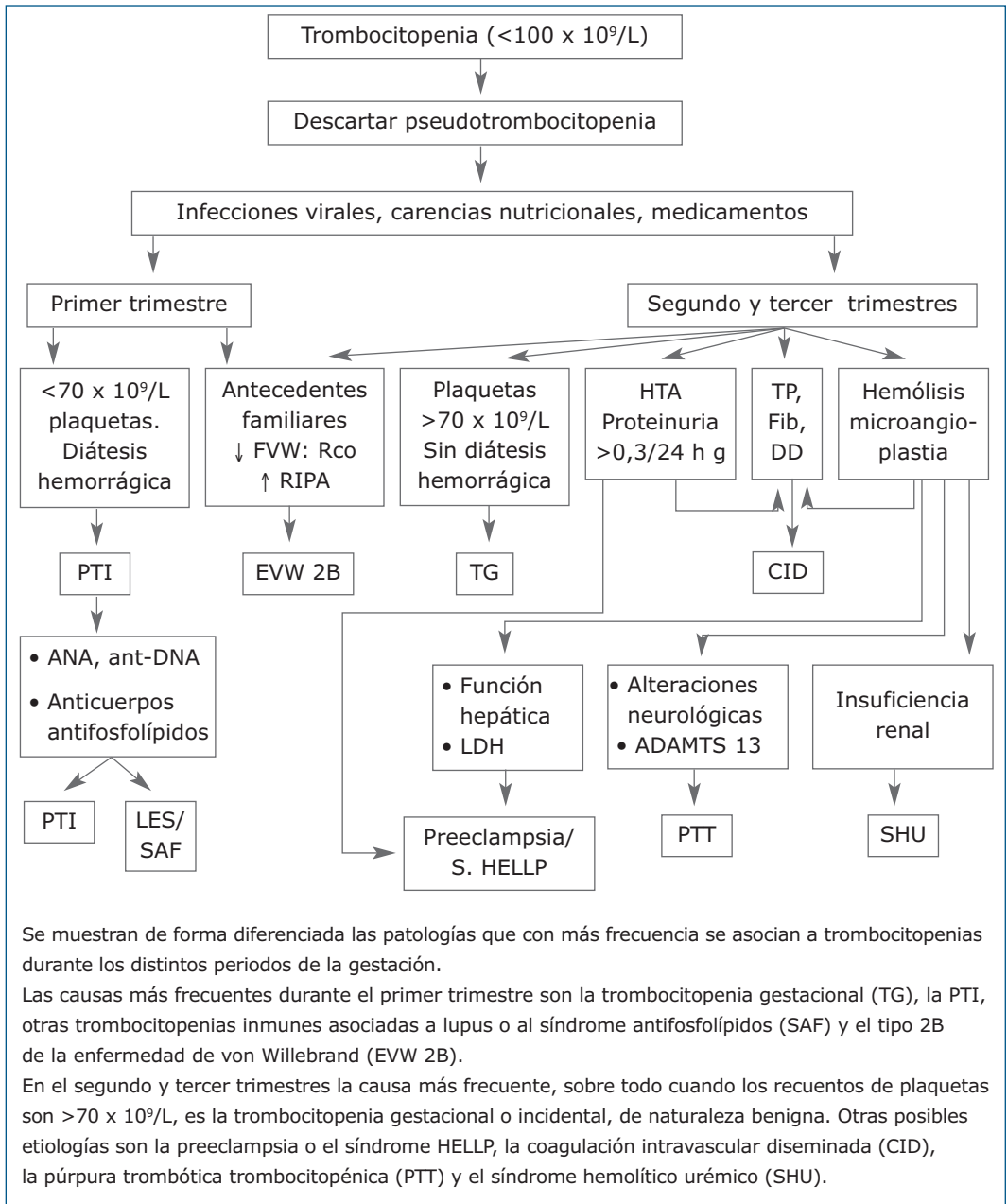
La realización de algunas pruebas adicionales, como el control de la tensión arterial, un estudio de la coagulación, pruebas de función hepática, determinación de anticuerpos antifosfolípidos o proteínas en orina, pueden ser de gran utilidad en orden al diagnóstico diferencial. No se debe efectuar un estudio de médula ósea o de anticuerpos asociados a plaquetas.

Tratamiento de la PTI en el embarazo

No hay estudios prospectivos bien diseñados sobre el tratamiento de la PTI en el embarazo.

Los datos disponibles indican que la mortalidad y la morbilidad maternas, al igual que la incidencia de trombocitopenia neonatal, son bajas. Se registran complicaciones hemorrági-

Figura 7.1. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de las trombocitopenias durante el embarazo



cas moderadas o graves en el 21,5% de los casos de trombocitopenia grave, y es necesario administrar tratamiento para elevar la cifra de plaquetas al 31-36% de las mujeres (3). Se observa un incremento de las complicaciones hemorrágicas en pacientes a las que se les prac-

tican cesáreas y que tienen unas cifras de plaquetas $<50 \times 10^9/L$, pero no en mujeres con parto vaginal (3). El 22,6% de los recién nacidos presentó una trombocitopenia neonatal (plaquetas $<100 \times 10^9/L$), y en el 4% el recuento fue $<20 \times 10^9/L$. Sólo un 6,3% de los recién nacidos presentó clínica hemorrágica y ninguno sufrió hemorragia intracraneal (HIC). La mortalidad estimada en los recién nacidos es $<1\%$.

La morbimortalidad materna durante el embarazo en las mujeres con PTI es baja, existiendo una mayor tolerancia que en mujeres no embarazadas.

La incidencia de trombocitopenia neonatal y las complicaciones hemorrágicas también son bajas y no se correlacionan con los recuentos plaquetarios maternos.

Tratamiento materno antenatal

Requiere la colaboración entre hematólogos y obstetras, y son necesarios un cuidadoso seguimiento y una monitorización estrecha sobre todo en el tercer trimestre. El inicio del tratamiento debe basarse en el riesgo hemorrágico de la gestante con PTI. No existen factores predictivos de riesgo y no es necesario mantener recuentos plaquetarios superiores a los de otras mujeres con trombocitopenias similares. El tratamiento debe ser más intenso cuando se aproxima el parto, con el fin de planificar una asistencia del mismo lo más segura posible.

Se recomienda iniciar el tratamiento: 1) durante el primer y segundo trimestres en mujeres asintomáticas cuando la cifra de plaquetas sea $<20 \times 10^9/L$; 2) en mujeres con diátesis hemorrágica; y 3) cuando se requieran niveles superiores para efectuar con seguridad procedimientos invasores o antes del parto (1, 2). Las mujeres con cifras de plaquetas $>20-30 \times 10^9/L$ no requieren tratamiento de forma sistemática.

En líneas generales, se acepta que recuentos $>50 \times 10^9/L$ son suficientes en los partos vaginales y $>80 \times 10^9/L$ en el caso de cesárea o de anestesia epidural (4).

La indicación para el inicio del tratamiento debe basarse en el riesgo hemorrágico de la gestante con PTI.

Las mujeres con cifras de plaquetas $>20-30 \times 10^9/L$ no requieren tratamiento de forma sistemática.

La cifra de plaquetas recomendada en partos vaginales debe ser $>50 \times 10^9/L$ y en la cesárea o anestesia epidural $>80 \times 10^9/L$.

Opciones terapéuticas: periodo antenatal

Aunque en líneas generales el tratamiento es similar al utilizado en las mujeres no embarazadas, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones.

Se considera que los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento. La dosis habitual de 1 mg/kg/día, utilizada en otros pacientes con PTI, tiene múltiples efectos adversos, que se intensifican durante el embarazo, tales como diabetes gestacional, HTA, sobrepeso y aceleración de la pérdida ósea. Además, en algunos estudios se ha observado asociación entre la utilización de corticosteroides en el primer trimestre con alteraciones fetales, como hendiduras orofaciales. Por todo ello, podría considerarse iniciar el tratamiento con dosis de prednisona de 10-20 mg/día, ajustando la dosis posteriormente hasta alcanzar la mínima necesaria para mantener un recuento plaquetario hemostáticamente eficaz. Después del parto debe monitorizarse la cifra de plaquetas y, basándose en ella, reducir lentamente la dosis de glucocorticoides para evitar descensos bruscos de los recuentos plaquetarios (5).

Si los glucocorticoides son ineficaces, producen efectos adversos significativos o si se requiere un incremento rápido de la cifra de plaquetas, debe considerarse la administración endovenosa de inmunoglobulinas.

En situaciones excepcionales y en caso de refractariedad al tratamiento, otra posible opción puede ser la esplenectomía, que debe practicarse en el segundo trimestre del embarazo y mediante laparoscopia. En la [Tabla 7.3](#), se resumen las posibles opciones terapéuticas.

Otros agentes citotóxicos e inmunodepresores, como el danazol, los alcaloides de la vinca y la ciclofosfamida, son potencialmente teratógenos y no deben usarse en el embarazo. La azatioprina y la ciclosporina son posibles excepciones, ya que se han utilizado con seguridad en algunas mujeres embarazadas sometidas a trasplante renal, y en pacientes con lupus y colitis ulcerosa. Sin embargo, estos agentes sólo deben indicarse en casos extremadamente graves y preferentemente en el tercer trimestre del embarazo.

No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad de la administración de anti-CD20 (Rituximab®) y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) durante el embarazo.

El manejo de las embarazadas con PTI requiere la colaboración entre hematólogos y obstetras.

La primera línea de tratamiento en el embarazo son los glucocorticoides y las inmunoglobulinas.

En el embarazo se inicia el tratamiento con dosis de glucocorticoides inferiores a las habituales para evitar la toxicidad.

Las inmunoglobulinas, por inducir una rápida respuesta, son de elección en las hemorragias graves o antes de la práctica de procedimientos invasores.

La esplenectomía debe efectuarse sólo en situaciones graves.

Tabla 7.3. Tratamiento de la PTI durante el embarazo

Indicaciones para iniciar el tratamiento	Diátesis hemorrágica Pacientes asintomáticas <ul style="list-style-type: none"> • Primer y segundo trimestres: plaquetas $<20 \times 10^9/L$ • Tercer trimestre: $<30 \times 10^9/L$ • Previo a procedimientos invasores
Parto: plaquetas: recuentos seguros	Vaginal: $\geq 50 \times 10^9/L$ Cesárea: $\geq 80 \times 10^9/L$ Anestesia epidural: $\geq 80 \times 10^9/L$
Glucocorticoides: primera línea de tratamiento	Primer y segundo trimestres <ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial: 20-30 mg/día • Ajustes posteriores: dosis mínima necesaria
Inmunoglobulinas iv: primera línea de tratamiento	Preferentemente en el tercer trimestre Hemorragia aguda grave <ul style="list-style-type: none"> • 2-5 g/kg en 2-5 días • Efecto transitorio: repetir tratamiento
Inmunoglobulinas iv: segunda línea de tratamiento	Fallo a glucocorticoides $<10 \times 10^9/L$ Fallo glucocorticoides y hemorragia: $10-30 \times 10^9/L$
Glucocorticoides + inmunoglobulinas	Fallo a la monoterapia <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona 1 g e Ig 1-2 g/kg
Esplenectomía	Segundo trimestre <ul style="list-style-type: none"> • Si es absolutamente necesario • Laparoscopia • Vacunación habitual

Otros agentes inmunosupresores deben evitarse durante el embarazo por su posible teratogenicidad y por no tener aprobada esta indicación en la ficha técnica.

Consideraciones materno-fetales durante el parto

En la Tabla 7.3. se recogen las cifras de plaquetas que se consideran seguras durante el parto, aunque tales valores siguen siendo motivo de controversia.

No hay datos que demuestren que la cesárea es más segura para el feto que el parto vaginal no complicado (habitualmente más seguro para la madre) (4). Por tanto, la indicación de la cesárea debe basarse únicamente en criterios obstétricos.

En la mayoría de los estudios disponibles no se ha observado correlación entre los recuentos plaquetarios o la clínica hemorrágica de la madre y el desarrollo de trombocitopenia neonatal. Ante la imposibilidad de predecir la trombocitopenia en el recién nacido, deben evitarse procedimientos invasores, tales como la obtención de muestras de sangre del

cuero cabelludo del feto durante el parto o del cordón umbilical mediante cordocentesis, que incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal y conlleva una mortalidad del 1%-2%. Deben evitarse también los partos instrumentados con ventosa y fórceps (4).

Los mayores descensos en la cifra de plaquetas en el niño se observan a las 48 h de vida y tienden a estabilizarse a los 7 días.

En los neonatos con clínica hemorrágica o cifra de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ se obtiene una rápida respuesta administrando una única dosis de Ig (1 g/kg) (4). Los glucocorticoides pueden predisponer a una posible sepsis neonatal, por lo que su utilización es controvertida. La lactancia materna está permitida, dado que no se ha establecido claramente su asociación con la trombocitopenia neonatal.

Los recuentos plaquetarios o la clínica hemorrágica de la madre no se correlacionan con el desarrollo de trombocitopenia neonatal. La indicación de cesárea debe basarse únicamente en criterios obstétricos.

Deben evitarse los procedimientos invasores, tales como la obtención de muestras de sangre del cuero cabelludo, la cordocentesis y los partos instrumentados.

En los neonatos con clínica hemorrágica o cifras de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ la administración de una única dosis de Ig IV produce una rápida respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7-14.
2. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 574-80.
3. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, *et al.* A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 574-96.
4. Stavrou E, McCrae KM. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 1299-316.
5. Martí-Carvajal AJ, Pena-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy (review). *The Cochrane Library* 2009; Issue 4.

8. TRATAMIENTO DE URGENCIAS EN LA PTI DE ADULTOS

La toma de decisiones en una situación de urgencia en un paciente con PTI viene condicionada por diversos factores.

La intensidad de la trombocitopenia no se correlaciona con el riesgo de hemorragia, por lo que resulta imprescindible un juicio clínico ajustado a las circunstancias del paciente.

Medidas generales

Además de aplicar tratamientos que pueden incrementar rápidamente el número de plaquetas se deben tomar otras medidas generales:

- Control de la presión arterial.
- Minimizar en lo posible el riesgo traumático.
- Interrumpir los fármacos, siempre que sea posible, que alteran la función plaquetaria o tienen efecto anticoagulante. Deben tenerse en cuenta las circunstancias que hacen precisos dichos tratamientos para sopesar el riesgo/beneficio de su suspensión.
- En pacientes con insuficiencia renal se puede mejorar la hemostasia manteniendo cifras de hemoglobina >10 g/dL.

Opciones terapéuticas

En situaciones de urgencia, el objetivo fundamental es una elevación rápida de los recuentos plaquetarios, y resulta especialmente importante si se ha de practicar una intervención quirúrgica con alto riesgo de hemorragia o con hemorragia digestiva, genitourinaria o en el SNC (1). Para lograr este objetivo disponemos de diversas opciones terapéuticas que se pueden utilizar solas o en combinación.

- **Fármacos de primera línea.** Lo habitual es iniciar el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides (metilprednisolona) IV y/o inmunoglobulinas IV.
- **Transfusión de plaquetas.** La transfusión de plaquetas sólo debería utilizarse en casos de hemorragia grave o que pone en peligro la vida, ya que la destrucción de las plaquetas transfundidas se produce muy rápidamente, por lo que hay que repetir la transfusión cuantas veces sea preciso.
- **Transfusión de plaquetas asociada a Ig IV (1).** La asociación de ambas opciones terapéuticas se acompaña de mínimos efectos secundarios con un aumento rápido de la cifra de plaquetas y el cese de la hemorragia.
- **Otros fármacos.** Los antifibrinolíticos no están suficientemente evaluados, pero se cree que pueden tener cierta utilidad (2). Se recomienda no utilizar antifibrinolíticos en caso de hematuria.

- **Esplenectomía.** Podría considerarse dado el elevado porcentaje de respuestas y la rapidez con que se producen.

Recomendaciones en el tratamiento de urgencia

Para incrementos rápidos: utilizar una combinación de tratamientos de primera línea (glucocorticoides e inmunoglobulinas).

Las transfusiones de plaquetas se pueden indicar en casos de hemorragia grave.

Si la urgencia fuera quirúrgica, podría contemplarse la esplenectomía en determinadas circunstancias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune mediated thrombocytopenic purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. Am J Hematol 2008; 83: 122-5.
2. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Busell JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2007; 110: 3526-31.

9. TRATAMIENTO EN ANCIANOS

Aunque la incidencia de PTI tiende a aumentar con la edad, no existen directrices específicas para pacientes mayores y son escasos los estudios dedicados específicamente a la PTI en los ancianos (1, 2). Se ha comprobado que, comparados con los pacientes más jóvenes, los pacientes mayores presentan una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas graves y mayor mortalidad relacionada. Aunque la edad no influye en la respuesta a los glucocorticoides, la corticoterapia genera más efectos adversos en los ancianos. La edad también influye negativamente en la respuesta a la esplenectomía. Las complicaciones postoperatorias son frecuentes (alrededor del 60%), con una mortalidad de hasta el 10%, por lo que indicar una esplenectomía en pacientes ancianos es una decisión arriesgada. Por otra parte, se ha sugerido que el tratamiento médico con danazol podría ser una alternativa eficaz en los pacientes ancianos, pero la respuesta al danazol es tardía (puede demorarse más de 3 meses) y es un fármaco que no está exento de efectos adversos. La disponibilidad actual de agentes trombopoyéticos supone una buena oportunidad para ofrecer a los pacientes mayores un tratamiento eficaz, sin efectos adversos destacables, que puede mejorar sustancialmente su calidad de vida.

Se podría establecer el siguiente orden para el tratamiento de la PTI en ancianos, respetando las dosis sugeridas en los diferentes apartados de la guía: 1. Corticoterapia (atención a la glucemia); 2. Agentes trombopoyéticos; 3. Rituximab; 4. Danazol; 5. Azatioprina; 6. Esplenectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, *et al*. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006; 76: 210-6.
2. Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloisel F, Serraj K, Andrès E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 447-51.

10. MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES

Preparación prequirúrgica

La preparación quirúrgica depende de la urgencia de la intervención. Si ésta no puede demorarse, la preparación quirúrgica es similar al tratamiento de urgencia de la PTI y se basa, fundamentalmente, en la administración de altas dosis de glucocorticoides o de inmunoglobulinas (véase el capítulo correspondiente). Si la intervención es programada, además de lo anterior, actualmente es posible la administración de agentes trombotocíticos. Hay que tener en cuenta que se necesita un periodo mínimo de 15 días para alcanzar la respuesta óptima (Tabla 10.1.).

Tabla 10.1. Riesgo hemorrágico según el tipo de cirugía o procedimiento invasor (adaptado de Reding MT & Key NS¹)

Riesgo	Tipo de procedimiento	Ejemplos	Recuento deseable
Bajo	Intervención sobre órganos no vitales, sitio expuesto, disección limitada	Biopsia ganglionar, extracción dentaria, extracción de cataratas, la mayoría de las intervenciones cutáneas, procedimientos laparoscópicos, angiografía coronaria	> 50 x 10 ⁹ /L
Moderado	Intervención sobre órganos vitales, disección profunda o extensa	Laparotomía, toracotomía, mastectomía, cirugía ortopédica mayor, colocación de un marcapasos	
Alto	La hemorragia puede comprometer el resultado quirúrgico, complicaciones hemorrágicas frecuentes	Neurocirugía, cirugía oftálmica, <i>bypass</i> cardiopulmonar, prostatectomía o cirugía vesical, cirugía vascular mayor, biopsia renal, polipectomía intestinal	> 100 x 10 ⁹ /L

Antiagregación, anticoagulación y punción epidural en pacientes con PTI

La necesidad de iniciar o proseguir una terapia antitrombótica concomitante en pacientes diagnosticados de PTI no es un hecho infrecuente, al igual que plantear ocasionalmente una punción del conducto neuroaxial. Estas situaciones siguen generando dudas sobre la

conducta a seguir ante la exigua información existente. Teniendo en cuenta la experiencia acumulada, las sugerencias indicadas para estas situaciones son las que se exponen a continuación.

Antiagregación

El uso de antiagregantes en sujetos con trombocitopenia es una cuestión no resuelta pese a las evidencias existentes sobre su eficacia, seguridad y tolerancia (1). No existen protocolos o guías que sean ampliamente aceptados. En general, se recomienda evitar su uso en pacientes con cifras de plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/L$. Este límite puede ser calificado de arbitrario y cuestionable en el caso de pacientes con patología isquémica en general y cardiaca en particular. En cualquier caso, en sujetos con trombocitopenia, antes de indicar la antiagregación siempre deben valorarse los riesgos y los beneficios esperables, considerando no sólo la cifra de plaquetas, sino también el resto de factores de riesgo hemorrágico del paciente.

Anticoagulación

También en este caso es escasa la información disponible acerca del uso profiláctico o terapéutico de la anticoagulación en pacientes con PTI. Igual que en el caso de la antiagregación, antes de indicar la administración de fármacos anticoagulantes deben valorarse los riesgos y los beneficios. En general, extrapolando de estudios realizados en pacientes con trombocitopenia secundaria al uso de quimioterapia, se pueden hacer varias sugerencias. En primer lugar, la tasa de complicaciones hemorrágicas parece ser menor con el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que con anticoagulantes orales. Respecto al ajuste del tratamiento según la cifra de plaquetas, las guías y las referencias recomiendan la reducción de la dosis de las HBPM a la mitad en el caso de que la cifra de plaquetas sea de $20-50 \times 10^9/L$, y la suspensión en el caso de que la cifra de plaquetas sea inferior a $20 \times 10^9/L$ (2, 3). Sobre la indicación de tratamiento de la PTI para la elevación de la cifra de plaquetas en estas circunstancias no hay suficiente información, por lo que su uso y la duración de este tratamiento deben definirse teniendo en cuenta las características del paciente y del evento trombótico sufrido (localización, antecedentes, etc.).

El diagnóstico de PTI en pacientes que están recibiendo anticoagulantes orales incrementa el riesgo hemorrágico, lo que hace necesaria una valoración individualizada del riesgo/beneficio que supone la suspensión o el mantenimiento de la anticoagulación. En pacientes anticoagulados, si presentan diátesis hemorrágica, se recomienda suspender la anticoagulación e instaurar tratamiento con metilprednisolona y/o Ig IV, con el fin de obtener un incremento rápido del recuento plaquetario. Cuando se consigue una cifra de plaquetas $>50 \times 10^9/L$ se puede reiniciar la anticoagulación con seguimiento estricto del paciente.

Punción epidural

Para realizar técnicas de punción en el conducto neuroaxial se podría aceptar un recuento mínimo de plaquetas de $50 \times 10^9/L$.

No hay pruebas suficientes como para definir cuál es la cifra de plaquetas límite para contraindicar la antiagregación o la anticoagulación en pacientes con PTI. En cualquier caso y de forma previa a la misma, deben valorarse los riesgos y beneficios esperables, considerando no sólo dicha cifra sino también el resto de factores de riesgo hemorrágico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsch-Ginsburg C, *et al.* Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007; 109: 621-7.
2. Tousovska K, Zapletal O, Skotakova J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin in pediatric cancer patients: safety and efficacy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 583-89.
3. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 2009; 109: 648-60.

11. OTRAS TROMBOCITOPENIAS INMUNES

Hay determinadas infecciones víricas -VIH y VHC especialmente-, así como la del *Helicobacter pylori*, que pueden relacionarse con una trombocitopenia inmune (1, 2). Por ello en esta guía, dadas su particularidad y relevancia, se harán unas consideraciones especiales, al igual que con el síndrome antifosfolípido.

Trombocitopenia e infección por VHC

La existencia de una trombocitopenia, por lo general moderada o leve, es un hecho frecuente en los pacientes con infección por VHC (3). Se recomienda su determinación de forma independiente a la prevalencia de la infección en el área.

Los pacientes con PTI y VHC responden en menor medida al tratamiento esteroideo, por lo que se recomienda evitar el uso prolongado de estos fármacos (riesgo de reactivación viral). No hay diferencias en la respuesta a esplenectomía, Ig o anti-D respecto a los pacientes con PTI VHC negativos. La respuesta al IFN- α es variable (3).

Trombocitopenia e infección por VIH

En pacientes con sospecha de PTI se recomienda la determinación del VIH (4). La presencia en estos pacientes de trombocitopenias más graves se corresponde, en general, con estadios de sida avanzados, con recuento de CD4 inferior a 200/ μ L y con adicción a drogas por vía parenteral.

La trombocitopenia puede preceder a las manifestaciones de la enfermedad en años y suele presentar una clínica hemorrágica leve; no son frecuentes cifras de plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/L$.

En estos pacientes la respuesta a los glucocorticoides es mejor que la de los pacientes con PTI y VIH negativo, aunque es menos duradera.

Trombocitopenia e infección por *Helicobacter pylori* (HP)

La asociación del HP y PTI sigue estando en entredicho, si bien se recomienda su valoración en el caso de zonas de alta prevalencia.

El tratamiento clásico erradicador consigue un 86% de erradicación de *Helicobacter pylori*. Se utiliza la pauta OCA: amoxicilina 1g/8 h VO, claritromicina 500 mg/12 h VO y omeprazol 20 mg/12 h VO durante 7-14 días. También se ha de suspender el consumo de tabaco y evitar las comidas copiosas. Al cabo de 15-21 días se ha de comprobar la efectividad del tratamiento mediante la prueba del aliento o las heces. La respuesta en lo que a la cifra de plaquetas se refiere después del tratamiento es muy variable. El único estudio llevado a cabo en nuestro país (5) no mostró beneficio de la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Anticuerpos antifosfolípido

Se han detectado anticuerpos antifosfolípido en el 40% de las PTI. No hay consenso sobre la utilidad de la determinación de los anticuerpos antifosfolípido, por ello no se recomienda su estudio si no hay síntomas o signos sugestivos de síndrome antifosfolípido.

No existen diferencias en la clínica hemorrágica de los pacientes con PTI y los pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos o negativos. No está claro cuál pueda ser el riesgo de trombosis en pacientes con PTI y anticuerpos antifosfolípido.

No hay diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes con PTI que presentan anticuerpos antifosfolípido y los que no. La anticoagulación se recomendará como tratamiento de la trombosis arterial o venosa aguda o como profilaxis secundaria (2).

Existen otras trombopenias inmunes en relación con agentes infecciosos o patología autoinmune. En general, se trata de cuadros de trombopenia moderada, cuyo abordaje terapéutico sólo se diferencia del de la PTI en que está asociado al tratamiento de la enfermedad de base.

Se recomienda la determinación del VHC y del VIH en todos los pacientes con sospecha de PTI y la del *Helicobacter pylori* sólo en áreas de alta prevalencia del mismo. No se recomienda el estudio de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con PTI, salvo que coexistan otros datos clínicos sugestivos del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 237–46.
2. Liebman H, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 557–73.
3. Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 129: 818–24.
4. Sundell IB, Koka PS. Thrombocytopenia in HIV infection: impairment of platelet formation and loss correlates with increased c-Mpl and ligand thrombopoietin expression. *Curr HIV Res* 2006; 4: 107–16.
5. Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, *et al.* Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;115:1002-3.

12. CALIDAD DE VIDA

Cuando un médico comenta con el paciente y sus familiares las opciones de tratar o no tratar la PTI, la calidad de vida del paciente debe ser un aspecto importante a tener en cuenta. La percepción de la ‘calidad de vida’ varía ampliamente de unos pacientes a otros. Desde la importancia que conceden a poder llevar a cabo una actividad deportiva o poder viajar, a intereses menos activos, estas preferencias tienen un papel significativo en las decisiones terapéuticas del paciente y del médico. Actualmente hay tres herramientas específicas desarrolladas para la PTI: una para adultos (*ITP-patient administered questionnaire*) (PAQ), y dos pediátricas (*the Kids’ ITP Tools*) (KIT) y el *ITP-quality of life*. El ITP-PAQ consta de 44 preguntas, incluyendo diez escalas: síntomas, molestias-actividad física, fatigabilidad/sueño, actividad, miedo, salud psicológica, trabajo, actividad social, salud reproductiva femenina y calidad de vida global (Tabla 12.1.). Cada escala se puntúa de 0 a 100, y las puntuaciones altas son las que indican mejor calidad de vida. El KIT se desarrolló en Norteamérica y consta de tres cuestionarios: uno para el niño (*child self-report*), otro para que completen los padres en representación del niño (*parent proxy report*) y otro para que los padres completen sobre sí mismos (*parent impact report*). Todos los cuestionarios constan de 26 preguntas con una puntuación total de 0 a 100.

Tabla 12.1. Cuestionario ITP-PAQ

1. Síntomas	Episodios hemorrágicos, púrpura, dolores musculares
2. Cansancio	Dificultad para dormirse por la noche, somnolencia diurna
3. Molestias	Sensación física repulsiva por heridas, afectación de la salud física
4. Actividad	Interferencia con la capacidad de hacer ejercicio, actividades deportivas limitadas
5. Psicológica	Afectación psicológica, incapacidad para controlar el estrés
6. Temores	Miedo a tener un episodio, miedo a morir
7. Calidad de vida global	Cambios en el estilo de vida por la PTI
8. Actividad social	Incapacidad para llevar una vida social normal
9. Trabajo	Interferencia con la elección de estudios o conseguir una promoción
10. Salud reproductiva femenina	Síntomas menstruales Intensidad y frecuencia de la hemorragia menstrual Fertilidad Maternidad (adopción, embarazo)

En nuestro medio deberíamos incorporar esta metodología, pues es un buen parámetro de eficacia y bondad para la elección de la terapia.

Estas herramientas para medir la calidad de vida se usan sobre todo en ensayos clínicos y no es necesario que los pacientes o los familiares contesten los cuestionarios para una correcta asistencia clínica de los pacientes con PTI. No obstante, pueden ser útiles en casos seleccionados.

La calidad de vida del paciente debe ser un aspecto importante a tener en cuenta, considerando siempre que la definición de 'calidad de vida' varía ampliamente de unos pacientes a otros. Existen herramientas específicas desarrolladas para valorar la calidad de vida de los pacientes (niños y adultos) con PTI, recomendando su aplicación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 11.