

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# Trombocitopenia inmune primaria

Bárbara García-Reyes,<sup>\*,\*\*</sup> Laura Espinosa-Valdespino,<sup>\*\*\*</sup>  
 Arnulfo Hernán Nava-Zavala,<sup>\*\*,\*\*\*\*</sup> Benjamín Rubio-Jurado<sup>\*\*,\*\*\*</sup>

**RESUMEN.** La trombocitopenia inmune primaria es una entidad adquirida causada por la destrucción excesiva de plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria así como su deficiente producción por los megacariocitos en la médula ósea. Puede acompañarse o no de manifestaciones hemorrágicas. Se define trombocitopenia como un recuento de plaquetas por debajo de  $100 \times 10^9/L$ . El diagnóstico es de exclusión, en ausencia de otras enfermedades que la justifiquen. La piedra angular del tratamiento son los corticosteroides; sin embargo, un grupo de pacientes no responden a éstos, por lo que existen terapias de segunda línea, entre ellas, la esplenectomía, rituximab –entre otros inmunosupresores–, así como nuevas terapias dirigidas a los receptores de trombopoyetina en casos de TIP crónica o refractarios.

**Palabras clave:** Trombocitopenia inmune primaria, corticosteroides, esplenectomía, rituximab, agonistas de trombopoyetina.

**ABSTRACT.** Primary immune thrombocytopenia is caused by excessive platelet destruction by autoantibodies directed against platelet membrane antigens as well as a deficient production by the megakaryocytes in the bone marrow. It can occur with or without bleeding. Thrombocytopenia is defined as a platelet count  $< 100 \times 10^9/L$ . The diagnosis is one of exclusion, in the absence of other diseases that may be associated with thrombocytopenia. The first-line of treatment are corticosteroids, but some patients do not respond to them and are candidates for second line therapy with splenectomy, rituximab or new therapies such as TPO-agonist for chronic TIP or refractory cases.

**Key words:** Primary immune thrombocytopenia, corticosteroids, splenectomy, rituximab, thrombopoietin agonists.

## INTRODUCCIÓN E HISTORIA

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad caracterizada tanto por la destrucción acelerada de plaquetas como por la producción

inadecuada de las mismas, y es mediada por autoanticuerpos.<sup>1</sup> Este trastorno hematológico afecta a pacientes de todas las edades, géneros y razas. Se puede presentar de forma aislada o asociada con una amplia gama de entidades.<sup>2,3</sup>

\* Programa de Servicio Social en Investigación en Salud.

\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE HE CMNO, IMSS.

\*\*\* Servicio de Hematología, UMAE HE CMNO, IMSS.

\*\*\*\* Programa Internacional de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio-Jurado

E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

www.medigraphic.org.mx

### Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 10 de octubre de 2015. Aceptado con modificaciones: 11 de noviembre de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

Esta enfermedad ha sido reconocida desde hace siglos. Las descripciones iniciales, que datan de la época greco-romana, se han atribuido a los médicos Hipócrates y Galeno. En el *cuadro I* se destacan algunos de los sucesos históricos más importantes.

## EPIDEMIOLOGÍA

No existen reportes acerca de la incidencia y prevalencia de la TIP en la población mexicana; sin embargo, la literatura internacional reporta una incidencia en adultos de cuatro casos por cada 100,000 personas-año. La tasa de incidencia promedio general para la mujer es de 4.4 casos por cada 100,000 personas-año, lo cual es mayor que en hombres, en quienes la incidencia es de 3.4 casos por cada 100,000 personas-año. La incidencia específica por edad para TIP parece tener una distribución bimodal en hombres, con el primer pico de incidencia alrededor de los 18 años y un segundo pico a los 75 años, a diferencia de las mujeres, en quienes la tasa de incidencia es constante desde la infancia hasta los 60 años, después de lo cual la incidencia incrementa a medida que lo hace la edad.<sup>5</sup> Al momento del diagnóstico, de 73 a 85% presentan

una cifra de plaquetas de < 50,000 cel/mL.<sup>6</sup> En los niños, generalmente se presenta después de una infección viral y afecta a ambos sexos por igual. Se inicia de forma súbita y remite espontáneamente en el 80% de los casos.<sup>7</sup>

## NOMENCLATURA

En octubre del año 2007, un grupo internacional de trabajo se reunió en Vicenza, Italia, para llevar a cabo un consenso en donde estandarizaron la terminología, definiciones y criterios de respuesta para TIP en adultos y niños; éste fue publicado posteriormente, en 2009, por la revista *Blood*.<sup>8</sup> Con base en la antigua denominación de la enfermedad, conocida como «púrpura trombocitopénica idiopática», con su acrónimo TIP, se prefirió reemplazar «idiopática» con «inmune» para enfatizar el mecanismo inmunológico de la enfermedad y para elegir «primaria» (en oposición a idiopática) al indicar la ausencia de cualquier indicador obvio y/o subyacente como causa del padecimiento. El término «púrpura» se consideró inadecuado, porque los síntomas de sangrado son ausentes o mínimos en una gran proporción de casos.<sup>9</sup> El acrónimo TIP fue preservado debido a que el término está

**Cuadro I.** Sucesos históricos relacionados con la TIP.

Fecha	Autor mencionado	Acontecimiento
1735	Werhlof	Describió a una niña de 16 años con síntomas de sangrado postinfeccioso, incluyendo epistaxis y hematemesis
1808	Robert Willan	Describió el término «púrpura simple», caracterizada por petequias difusas en ausencia de síntomas, presentándose principalmente en mujeres y niños
1882	Bizzozero	Le atribuye a las plaquetas un papel importante en la hemostasia
1883	Brohm	Correlaciona púrpura simple y trombocitopenia
1899	Henoch	Diferenció entre púrpura con signos de sangrado sólo en piel (púrpura seca) y púrpura hemorrágica con signos de sangrado en mucosas (púrpura húmeda)
1916	Kaznelson	Tenía la hipótesis de que la TIP era resultado de la destrucción de plaquetas en el bazo porque esto lo llevó a realizar la primera esplenectomía con la ayuda de su mentor, el Dr. Schloeffler
1951	Harrington-Hollingsworth	Descubren la etiología autoinmune de esta patología

TIP = trombocitopenia inmune primaria.

Información de: Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011; 153 (4): 437-450.<sup>4</sup>

muy arraigado en la medicina y también para facilitar su búsqueda en la literatura.<sup>8</sup>

## DEFINICIÓN

Se define como «trombocitopenia» a un recuento de plaquetas por debajo de 100,000/L.<sup>10</sup> Este umbral se prefiere al nivel más comúnmente usado de menos de 150,000/L, con base en un estudio de cohorte prospectivo de sujetos sanos con un recuento de plaquetas entre 100,000 y 150,000/L, que mostró que la probabilidad a 10 años de desarrollar una trombocitopenia más grave (plaquetas por debajo de 100,000) es sólo de 6.9% (intervalo de confianza del 95% [IC 4.0-12.0%]).<sup>11</sup> El nuevo nivel de corte también evita la inclusión de la mayoría de las mujeres con trombocitopenia asociada con el embarazo, un fenómeno fisiológico bien conocido que no requiere seguimiento específico en ausencia de características clínicas adicionales.<sup>12</sup>

## CLASIFICACIÓN

La trombocitopenia inmune se puede clasificar según su etiología en primaria y secundaria:

- **Primaria:** enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada (recuento de  $< 100 \times 10^9/L$ ) en ausencia de otros pro-

blemas 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.

- **Secundaria:** todas las formas de trombocitopenia de mecanismo inmune, exceptuando la trombocitopenia inmune primaria (*Cuadro II*).<sup>8</sup>

La distinción entre TIP primaria y secundaria es clínicamente relevante debido a sus diferentes historias naturales y sus distintos tratamientos.<sup>8</sup> Existen otras condiciones que predisponen a la trombocitopenia, como la trombocitopenia gestacional (un mecanismo fisiológico) y el síndrome microangiopático asociado con el embarazo.

El grupo de trabajo internacional de TIP propone una nueva clasificación según las fases de la enfermedad (*Cuadro III*).<sup>8</sup> Anteriormente se denominaba «aguda» cuando la evolución era menor a seis meses y «crónica», mayor a seis meses.

## DEFINICIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA

Los criterios de respuesta para TIP se estandarizaron por el grupo de trabajo internacional<sup>8</sup> y se resumen en el *cuadro IV*.

**Cuadro II.** Condiciones asociadas con la TIP secundaria.

Enfermedades autoinmunes	Síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, entre otras
Infecciones virales	VIH, VHC, CMV, VVZ
Infecciones bacterianas	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Rickettsiae</i>
Síndromes linfoproliferativos	LLC, LNH, LH, etc.
Inmunodeficiencias	Inmunodeficiencia variable común, síndrome linfoproliferativo autoinmune
Medicamentos	AINE, piperacilina, cimetidina, quinina, ampicilina, vancomicina, sulfas, acetaminofén, entre otros (causados por autoanticuerpos plaquetarios farmacodependientes excluyendo a la quimioterapia, un fenómeno no inmune)
Otras causas	Vacunaciones recientes, postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, púrpura postransfusional, trombocitopenia aloinmune

TIP = trombocitopenia inmune primaria; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; VHC = virus de hepatitis C; CMV = citomegalovirus; VVZ = virus varicela zoster; LLC = leucemia linfoide crónica; LNH = linfoma no Hodgkin; LH = linfoma Hodgkin; AINE = antiinflamatorios no esteroideos.  
Modificado de: Sanz MA, Vicente-García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clínica*. 2012; 138 (6): 261.e1-261.e17.<sup>1</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La trombocitopenia inmune primaria es un síndrome causado por la destrucción excesiva de plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria, así como por su deficiente producción por el megacariocito debido a la acción de estos anticuerpos antiplaquetarios sobre la membrana de éste en la médula ósea.<sup>7,13</sup> Además, se encuentran involucrados en la fisiopatología mecanismos mediados por células T citotóxicas.<sup>14</sup> La destrucción de plaquetas se lleva a cabo en macrófagos del sistema reticuloendotelial. La mayoría de estos anticuerpos están dirigidos contra epítopes de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb/IIIa y GPIb/IX. Estos se detectan en un 43-57% y en

un 18-50% de los pacientes con TIP y TIP crónica respectivamente; la presencia de anti-GPIb/IX se asocia con la resistencia a la administración de inmunoglobulina y con trombocitopenia más severa.<sup>15</sup> La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en el 92% de los casos; la subclase IgG1 es la más frecuente (82%). Se ha podido demostrar la presencia de autoanticuerpos en el suero de individuos con TIP hasta en el 80%.<sup>7</sup> Hay clones reactivos de células T contra epítopes de GPIIb/IIIa en sujetos con TIP crónica, tienen una relación Th1/Th2 alterada, existe un aumento de Th17 e IL-17 que aumenta los niveles de células T oligoclonales y células T citotóxicas contra las plaquetas.<sup>14</sup>

Las plaquetas opsonizadas por anticuerpos de tipo IgG son destruidas por macrófagos en el bazo con baja afinidad de receptores FcγRIIA y

**Cuadro III. Fases de la enfermedad.**

De reciente diagnóstico	< de tres meses de evolución
Persistente	3-12 meses desde el diagnóstico. Incluye pacientes que no alcanzan la remisión espontánea o que no mantienen la respuesta completa a la terapia
Crónica	> de 12 meses de evolución
Severa	Hemorragia importante que obliga a iniciar o a modificar tratamiento. Esto ocurre usualmente cuando las plaquetas están por debajo de $20 \times 10^9/L$

Modificado de: 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 (11): 2386-2393.<sup>8</sup>

**Cuadro IV. Criterios de respuesta terapéutica de la TIP.**

Remisión completa	Recuento plaquetario $> 100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia
Respuesta	Recuento plaquetario $> 30 \times 10^9/L$ , incremento en más de dos veces la cifra basal y ausencia de hemorragia
No respuesta	Recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$ o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos
Pérdida de respuesta completa	Recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$ o hemorragia (si RC previa)
Pérdida de respuesta	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 $> 30 \times 10^9/L$ y/o evitar hemorragia
TIP refractaria	No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras esplenectomía con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia

Modificado de: 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 (11): 2386-2393.<sup>8</sup>

FcγRIIIA; estos receptores tienen una porción ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) en las regiones citoplasmáticas y la fosforilación de esta porción produce la unión a la fracción Fc en el macrófago; de manera consecuente, se fosforila la proteína Syk y activa la fagocitosis.<sup>14</sup> Se han identificado cambios degenerativos en el núcleo y citoplasma de megacariocitos, como dilatación de retículo endoplásmico, edema de mitocondria, fragmentación nuclear y cromatina condensada, presentes hasta en 80% de los enfermos con TIP.<sup>14,15</sup> Dentro de la inmunopatología participa la disminución en la secreción de IL-10 proveniente principalmente de linfocitos B CD5+, que promueve retroalimentación negativa de la respuesta inmune; las personas con TIP tienen niveles de IL-10 bajos. Uno de los beneficios del uso de dexametasona es que genera un aumento de IL-10 después de su administración y modula la respuesta inmunológica.<sup>16</sup> Así pues, el ciclo de la respuesta inmune de esta patología comienza con la sensibilización plaquetaria mediante la fijación de anticuerpos IgG a determinantes antigénicos en la membrana plaquetaria, como ya se comentó, siendo principalmente contra los complejos GPIIb/IIIa, Ib/IX. La plaqueta con el complejo antígeno-anticuerpo es captada por los macrófagos del bazo mediante receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina. Una vez ligada la plaqueta, es fagocitada, con la posterior internalización, digestión y degradación. Estas glicoproteínas son presentadas *de novo* a linfocitos T como el antígeno CD154 y su ligando CD40, además de CD4 e IL-2. Los linfocitos activados se unen a través de puentes formados por los complejos inmunológicos a clones de linfocitos B para que produzcan nuevos anticuerpos antiplaquetarios por intermedio de proteínas tipo cinasas; dichos anticuerpos van a amplificar la respuesta inmunológica.<sup>17</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Los acontecimientos que desencadenan los eventos de la TIP no están del todo claros. Los factores que contribuyen pueden ser genéticos

y adquiridos. Las condiciones involucradas más comunes son infecciones —por lo general de origen viral— y las enfermedades sistémicas que perturban la homeostasis inmunológica. La forma aguda de la enfermedad es la presentación característica en los niños, a diferencia de los adultos, en quienes tiene un inicio insidioso y habitualmente no le precede una infección. Los signos y síntomas son muy variables y pueden ir desde presentaciones asintomáticas, pacientes con hemorragias mucocutáneas hasta individuos con hemorragias activas en cualquier sitio. En los sujetos con cuenta de plaquetas > 50 x 10<sup>9</sup>/L el diagnóstico de la TIP es incidental debido a que no presentan sintomatología hemorrágica. Los enfermos con cuenta plaquetaria entre 30 y 50 x 10<sup>9</sup>/L presentan petequias y equimosis al mínimo trauma. Las personas que tienen plaquetas de 10 a 30 x 10<sup>9</sup>/L muestran petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias y/o metrorragias espontáneas. Los pacientes con cifra de plaquetas menor a 10 x 10<sup>9</sup>/L tienen un alto riesgo de hemorragias internas, incluyendo hemorragia en órganos vitales (por ejemplo, el SNC).<sup>18</sup> La correlación entre el recuento de plaquetas y el riesgo de sangrado es débil y hay pocos datos que describan el riesgo de hemorragia clínicamente importante en los diferentes niveles de la trombocitopenia. La incidencia de sangrado de la TIP no se puede deducir a partir de las tasas de sangrado en otras formas de trombocitopenia asociada con la función anormal de las plaquetas, ya que las plaquetas circulantes en individuos con TIP son más jóvenes y tienen una mayor eficiencia hemostática. Como resultado, el sangrado manifiesto en sujetos con TIP es menos grave en el recuento de plaquetas equivalentes en los enfermos con trombocitopenia debido a mielosupresión.

Existen algunos factores de riesgo de sangrado para la TIP, siendo de los más importantes la edad avanzada, así como haber presentado un episodio previo de hemorragia, con un riesgo relativo de 27.5.<sup>19</sup> Las manifestaciones hemorrágicas se clasifican en diferentes grados (*Cuadro V*).<sup>20</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TIP se establece por exclusión sistemática de otras causas de trombocitopenia. Se basa en la historia clínica, exploración física, biometría hemática y extensión de sangre periférica. No existe un «estándar de oro» para el diagnóstico. Se deben evaluar las características de la hemorragia, si es cutánea o en mucosas, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Deben identificarse condiciones concomitantes que aumenten el riesgo hemorrágico.<sup>1</sup> El examen de la extensión de sangre periférica es esencial para confirmar la trombocitopenia, excluir la pseudotrombocitopenia por ácido etilen-

diaminotetraacético y otras trombocitopenias asociadas con mielodisplasia, leucemia, anemia megaloblástica, microangiopática o algunas de origen congénito. Las plaquetas pueden tener un volumen plaquetario medio ligeramente aumentado. El estudio de infecciones virales como hepatitis B y C, y la infección por VIH es obligatorio. La determinación de anticuerpos antiplaquetarios no está indicada. El estudio de la médula ósea debe considerarse en pacientes mayores de 60 años que demuestren refractariedad o mala respuesta periférica y antes de indicar la esplenectomía. En estos casos se ha de realizar biopsia y aspirado de médula ósea con estudio citogenético (*Cuadro VI*).<sup>1</sup>

**Cuadro V. Grados de hemorragia.**

Grado 0	Ausentes
Grado 1	Petequias
Grado 2	Equimosis y/o moderada pérdida de sangre
Grado 3	Hemorragia de mucosa mayor y sangrado sin secuelas
Grado 4	Hemorragia mayor, hemorragia parenquimatosa, sangrado que deja secuelas

Modificado de: Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007; 109 (4): 1401-1407.<sup>20</sup>

**Cuadro VI. Pruebas complementarias 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 primera línea Rasgos atípicos en sangre periférica Previo a indicación de esplenectomía
Otros estudios a considerar según evolución clínica	Anticuerpos antifosfolípidos Anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea <i>Helicobacter pylori</i> : prueba del aliento o antígeno en heces Otras serologías

Modificado de: Sanz MA, Vicente-García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clínica*. 2012; 138 (6): 261.e1-261.e17.<sup>1</sup>



## TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento son revertir y evitar la hemorragia, manteniendo la cifra de plaquetas por arriba de  $20-30 \times 10^9/L$ . El riesgo de hemorragia grave suele asociarse con recuentos de plaquetas inferiores a  $10-30 \times 10^9/L$  y es mayor en individuos de edad avanzada.<sup>21</sup> La decisión de iniciar el tratamiento se basa fundamentalmente en la presencia de manifestaciones hemorrágicas y, en determinadas ocasiones, en la cifra de plaquetas. Con cuenta de plaquetas inferior a  $20-30 \times 10^9/L$ , los pacientes pueden ser candidatos a recibir tratamiento independientemente de las manifestaciones de hemorragia.<sup>22</sup>

Los criterios para iniciar el tratamiento se resumen en la *figura 1*.

La elección de la terapia depende de qué tan rápido se necesita incrementar el conteo plaquetario y también de los diferentes perfiles de toxicidad de las terapias disponibles.

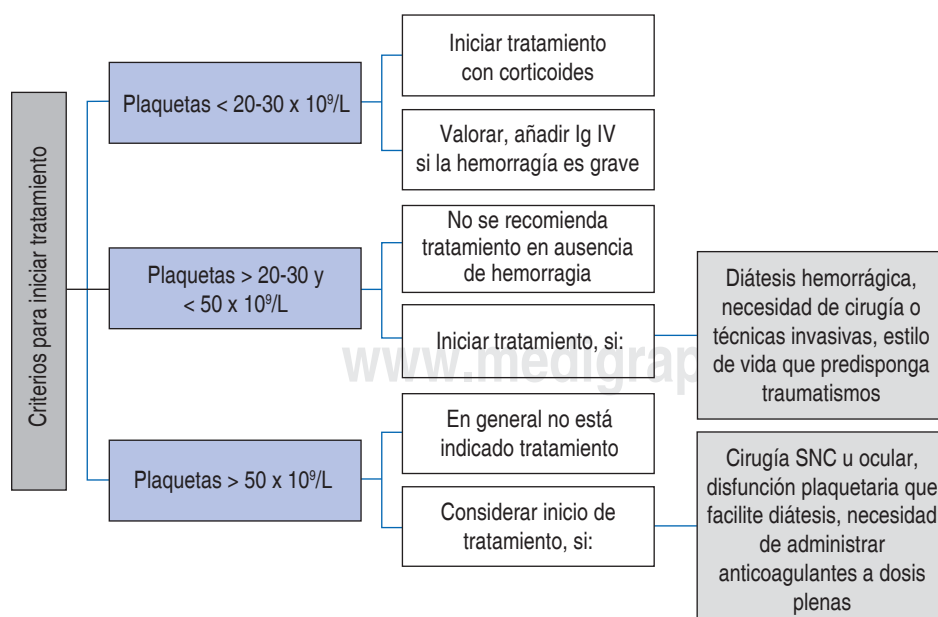
### TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA SEVERA

La hemorragia severa (intracraneal, gastrointestinal) es rara en pacientes con TIP, siendo

el 1% para hemorragia intracerebral. Sin embargo, si esto ocurre, una intervención rápida y adecuada puede salvarle la vida a los enfermos. Para este tipo de eventos y/o un conteo plaquetario de menos de  $30 \times 10^9/L$ , se recomienda terapia inmediata que incluya todo lo siguiente:

- Transfusión de plaquetas.
- Inmunoglobulina intravenosa (IgIV; 1 g/kg; repetir al día siguiente si el conteo plaquetario permanece debajo de  $50 \times 10^9/L$ ).
- Glucocorticoides (metilprednisolona; 1 g IV cada día por tres dosis).<sup>23</sup>

La transfusión plaquetaria, IgIV y/o glucocorticoides también son apropiados para algunos sujetos con recuento normal o elevado de plaquetas que presenten hemorragia severa y para pacientes con conteo plaquetario bajo con hemorragia no tan severa, pero con la sospecha de que pudiera empeorar. La transfusión de plaquetas no parece aumentar el riesgo de trombosis en personas con TIP, según un estudio realizado que evaluaba el riesgo de trombosis en enfermos hospitalizados por TIP, de los cuales 9,187 tenían hemorragia (12%) y el 26% de ellos había recibido transfusión plaquetaria. En estos individuos sólo se reportó trombosis en el 1%, y el riesgo no incrementó en quienes reci-



**Figura 1.**

*Seguimiento terapéutico en trombocitopenia inmune primaria.*

Modificado de: Sanz MA, Vicente-García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clínica*. 2012; 138 (6): 261.e1-261.e17.<sup>1</sup>

bieron la transfusión. Sin embargo, la transfusión plaquetaria acarrea otros riesgos, como reacciones propias a la transfusión e infecciones; por ello, esta práctica sólo se reserva a pacientes con hemorragia severa o aquellos en los que exista un alto riesgo para padecerla.<sup>24</sup>

Existen otros agentes hemostáticos que pueden ser usados en sujetos con hemorragia severa que no responden a transfusión plaquetaria, como el ácido tranexámico, que es un agente antifibrinolítico que previene la degradación de fibrina y es estabilizador del coágulo. Otro agente es el ácido aminocaproico, también llamado «ácido aminocaproico épsilon», el cual es otro antifibrinolítico que puede actuar como un adyuvante apropiado para el tratamiento de la hemorragia. Existen reportes que describen un manejo exitoso con estos últimos fármacos en situaciones críticas de sangrado en enfermos con TIP y otras causas de trombocitopenia.<sup>25</sup>

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Lo más comúnmente usado como tratamiento de primera línea para TIP son los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa. El anti-RhD es un tipo de inmunoglobulina que puede ser efectiva en pacientes con Rh+ y que no han sido esplenectomizados. Los glucocorticoides son fáciles de administrar y de bajo costo. Un periodo corto de administración es generalmente bien tolerado. Sin embargo, con la inmunoglobulina intravenosa, el conteo plaquetario se eleva más rápido que con los glucocorticoides; es por eso que es más empleada en individuos que tienen sangrado activo, en aquellos en los que se necesita realizar un procedimiento invasivo o en sujetos que han tenido efectos secundarios graves con el uso de éstos.<sup>3</sup> Los esteroides deben ser suspendidos una vez que el conteo plaquetario se ha normalizado. En quienes no han respondido en un lapso de cuatro semanas después de haber recibido esteroides, se recomienda retirar el fármaco y buscar otras alternativas de tratamiento.<sup>26</sup> Los enfermos adultos con TIP presentan un curso crónico en la mayoría de los casos;

aproximadamente el 80-90% de los individuos responden al tratamiento de primera línea (respuesta o respuesta completa), pero la mayoría presentan recaídas, por lo que requieren de un tratamiento adicional.<sup>27,28</sup>

En el *cuadro VII* se resumen las opciones del tratamiento de primera línea para la TIP.

## TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

### Esplenectomía

Es el tratamiento de segunda línea que logra una mayor tasa de respuestas completas sostenidas. Está indicada en pacientes que recaen o no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea y aquellos con TIP persistente o crónica grave en los que no esté contraindicado llevar a cabo esta intervención quirúrgica. No se recomienda su realización antes de que transcurran seis meses desde el diagnóstico debido a la mejoría espontánea que se observa en un grupo de enfermos. Aproximadamente el 80% de los individuos responde, manteniendo un conteo adecuado de plaquetas a los cinco años en más del 60% de los casos. La tasa de morbilidad de esplenectomía aumenta con factores relacionados como obesidad, edad avanzada y presencia de comorbilidades. Las complicaciones perioperatorias más frecuentes son hemorragias y laceraciones de órganos. Las complicaciones postoperatorias son hemorragias, abscesos subfrénicos, trombosis venosa profunda, complicaciones respiratorias. La esplenectomía puede llevarse a cabo con cifras bajas de plaquetas, aunque son deseables cifras por arriba de  $20 \times 10^9/L$  por laparoscopia y por arriba de  $80 \times 10^9/L$  por laparotomía. Así mismo, debe realizarse vacunación del sujeto frente a bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenza* tipo B, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* al menos dos semanas antes del procedimiento.<sup>1</sup> Bazos accesorios: se pueden observar hasta en el 12% de las personas esplenectomizadas; siempre se debe sospechar su presencia en pacientes postesplenectomizados que en un principio respon-



Cuadro VII. Opciones de tratamiento de primera línea para TIP.

Agente	Tasa de respuesta	Dosis	Tiempo para respuesta inicial	Tiempo de pico de respuesta	Tiempo de respuesta sostenida	Toxicidad
Prednisona	70-80%	0.5-2 mg/kg/día x 2-4 semanas	4-14 días	7-28 días	Supervivencia libre de enfermedad a los 10 años del 13-15%	Cambios de humor, insomnio, ansiedad, psicosis, aumento de peso, diabetes, retención de líquidos, osteoporosis, hipertensión, facies tipo Cushing, alteraciones cutáneas, Malestar gastrointestinal y úlceras, necrosis avascular, inmunosupresión, cataratas, insuficiencia adrenal
Metilprednisolona	> 95%	30 mg/kg/día x 7 días	2-7 días	-	23% con más de 50,000 plaquetas a los 39 meses	
Dexametasona	> 90%	40 mg/día IV x 4 días cada 2-4 semanas por 1-4 ciclos	2-14 días	4-28 días	Del 50-80% durante 2-5 años, con 3-6 ciclos	
IgIV	Más del 80%	0.4-1 g/kg/dosis IV por 1-5 dosis o 1 g/kg/día x 1-2 días	1-4 días	2-7 días	2-4 semanas y pocos meses en algunos pacientes	Cefalea, neutropenia transitoria, insuficiencia renal, meningitis aséptica, trombosis, enrojecimiento, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, diarrea, cambios en la presión arterial y taquicardia Preparaciones de IgIV pueden contener pequeñas cantidades de IgA, que en ocasiones provoca reacción anafilactoide en pacientes con deficiencia de IgA
Anti-RhD	Dosis dependiente y respuesta inicial similar a IGIV	50-75 µg/kg/ dosis IV	1-3 días	3-7 días	3-4 semanas	Comunes: anemia hemolítica Raros: hemolisis intravascular, CID, falla renal

Modificado de: Lakshmanan S, Culker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thromb Haemost. 2012; 10 (10): 1988-1998.<sup>27</sup>

Cuadro VIII. Opciones de tratamiento de segunda línea para TIP.

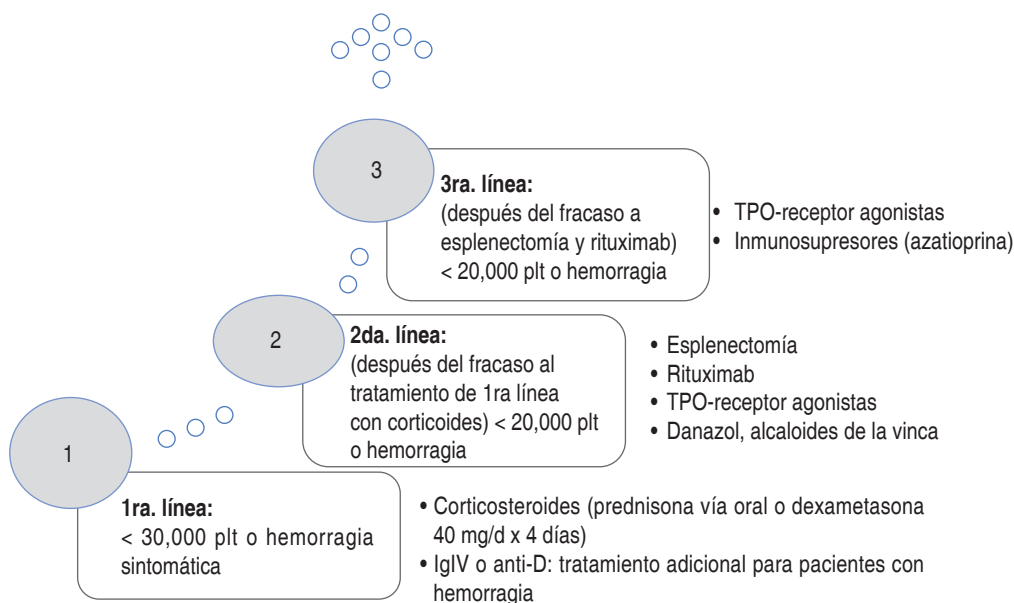
Agente	Tasa de respuesta	Dosis	Tiempo para respuesta inicial	Tiempo de pico de respuesta	Tiempo de respuesta sostenida	Toxicidad
Esplenectomía	80%	NA	1-56 días	7-56 días	Respuesta sostenida sin ningún otro medicamento por más de 5-10 años	Hemorragia, hematoma peripancreático, absceso subfrénico, infección de la herida, muerte, infección por neumococo, sepsis, trombosis
Rituximab	60% respuesta y 40% respuesta completa	375 mg/m <sup>2</sup> /semana IV x 4 semanas	7-56 días	14-180 días	Respuesta sostenida por más de 3-5 años en el 15-20%	Fiebre, escalofríos, en la primera infusión, broncoespasmo, anafilaxia, TEP, trombosis retiniana arterial, infección, hepatitis fulminante, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Eltrombopag (TPO-agonista)	70-80%	25-75 mg/día vía oral	7-28 días	14-90 días	Más de 1.5 años con administración continua	Cefalea, aumento de reticulina en médula ósea, trombosis, alteración hepática en el 13%
Romiplostim (TPO-agonista)	88% no esplenectomizados y 79% en esplenectomizados	1-10 µg/kg subcutáneo semanal	5-14 días	14-60 días	Más de 4 años con la administración continua del fármaco	Efectos adversos aparecen hasta en el 20%, cefalea, fatiga, epistaxis, artralgias, confusión, aumento de reticulina
Azatioprina	40%	2 mg/kg/día vía oral	30-90 días	30-180 días	> 25% respuesta sostenida	Sudoraciones, elevación de transaminasas, neutropenia, infección, pancreatitis
Danazol	67% respuesta completa o respuesta parcial	400-800 mg/día vía oral	14-90 días	28-180 días	119 meses ± 45 meses. Con duración de terapia de 37 meses	Acné, vello facial, aumento de colesterol, amenorrea, aumento de transaminasas
Alcaloides de la vinca (vincristina) (vinblastina)	10-75%	1-2 mg por infusión semanalmente (dosis total de 6 mg) 10 mg por infusión semanalmente (dosis total de 30 mg)	5-7 días	7-42 días	Una cuenta normal de plaquetas se encontró en 6 de 9 pacientes por 3-36 meses	Neuropatía, neutropenia, fiebre, inflamación, tromboflebitis

Modificado de: Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thromb Haemost. 2012; 10 (10): 1988-1998.<sup>27</sup>

**Cuadro IX.** Tratamiento de segunda y tercera línea para TIP. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y del reporte del Consenso Internacional.

Tratamientos	Nivel de recomendación	
	Reporte del consenso	Guías de la ASH
Segunda línea de tratamiento		
Agonistas receptores-TPO	A	2C
Rituximab	B	2C
Esplenectomía	C	1B
Tercera línea de tratamiento		
Agonistas receptores-TPO	A	1B

Modificado de: Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117 (16): 4190-4207.<sup>26</sup>



**Figura 2.**

*Escala terapéutica en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria.*

Modificado de: George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012; 87 (S1): S12-S15.<sup>29</sup>

dieron a la esplenectomía y posteriormente presentaron recaída de la trombocitopenia.

En el *cuadro VIII* se resumen las opciones de tratamiento de segunda línea para la TIP.

Resumen de la secuencia de tratamiento en pacientes con TIP

En la *figura 2* se presenta la secuencia común de tratamiento en individuos adultos con TIP.

## RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE HEMATOLOGÍA (ASH) Y DEL CONSENSO INTERNACIONAL

Existen controversias entre la ASH y el Consenso Internacional sobre el tratamiento de segunda y tercera línea para enfermos con TIP. En el *cuadro IX* se expone el nivel de evidencia para cada terapia en las líneas de tratamiento antes mencionadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz MA, Vicente-García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clínica*. 2012; 138 (6): 261.e1-261.e17.
2. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27 (3): 495-520.
3. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (4-5): 577-583.
4. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011; 153 (4): 437-450.
5. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009; 145 (2): 235-244.
6. Frederiksen H, Christiansen CF, Nørgaard M. Risk and prognosis of adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2012; 5 (2): 219-228.
7. Domínguez-García MV, Rodríguez-Moyado H. Cellular and biochemical mechanisms involved in physiopathogenesis of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Gac Med Mex*. 2002; 138 (5): 461-472.
8. 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 (11): 2386-2393.
9. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003; 122 (6): 966-974.
10. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013; 121 (14): 2596-2606.
11. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med*. 2006; 3 (3): e24.
12. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med*. 1988; 319 (3): 142-145.
13. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004; 103 (4): 1364-1369.
14. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2013; 98 (1): 24-33.
15. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Fosco D, Seymour JF et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009; 113 (20): 4834-4840.
16. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, Montagna M, Vianelli N et al. Lower dose rituximab is active in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93 (6): 930-933.
17. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Looking for something better. Review. *Investig Clínica*. 2009; 50 (1): 95-108.
18. Guía Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de púrpura trombocitopénica inmunológica. México: Secretaría de Salud; 2009. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/143\\_GPC\\_PURPURA\\_TROMBOCITOP/Imss\\_ER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/143_GPC_PURPURA_TROMBOCITOP/Imss_ER.pdf)
19. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991; 77 (1): 31-33.
20. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007; 109 (4): 1401-1407.
21. 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 (11): 1630-1638.
22. 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 (2): 168-186.
23. Facultad de Medicina UNAM [Internet]. [citado el 27 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo\\_gbc.php?bib\\_vv=22](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=22)
24. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AAR. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015; 125 (9): 1470-1476.
25. Kalmadi S, Tiu R, Lowe C, Jin T, Kalaycio M. Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage. *Cancer*. 2006; 107 (1): 136-140.
26. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117 (16): 4190-4207.
27. Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost*. 2012; 10 (10): 1988-1998.
28. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol*. 2013; 50 Suppl 1: S50-S54.
29. George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012; 87 (S1): S12-S15.