

HEMATO / INMUNOLOGIA**PURPURA TROMBOCITOPENICA
INMUNITARIA**

Elizabeth Acón Ramírez*

SUMMARY

Immune thrombocytopenia is an autoimmune mediated condition that results from antibody mediated destruction of platelets and impaired megakaryocyte platelet production.(8)The dominant clinical manifestation is bleeding, which correlates generally with severity of the thrombocytopenia. Most cases are considered primary, without any underlying medical problem, whereas others are attributed to coexisting conditions.(4)Management, outcome, prognosis and treatment are controversial and require an individualized

approach and plan depending upon the platelet count, bleeding symptoms, lifestyle and medication side effects. (3,5,8)

INTRODUCCION

La PTI es un desorden inmunológico complejo cuyo mecanismo fisiopatológico central es la pérdida de la auto tolerancia a los propios antígenos localizados en la superficie de las plaquetas y los megacariocitos, lo que conlleva a la producción de autoanticuerpos principalmente de tipo IgG específicos contra las glicoproteínas Ib Iib/IIIa. El

resultado es un acortamiento de la supervivencia plaquetaria debido a destrucción extravascular fundamentalmente esplénica, incremento en la muerte celular programada y disminución en la producción plaquetaria.(1,4,8,10) Esta enfermedad corresponde al trastorno hematológico más frecuente en niños generalmente siendo la enfermedad de presentación aguda en ellos y con un alto porcentaje de resolución espontánea a los 6 meses. Mientras que en la población adulta, el paciente clásico es una mujer entre 18 y 40 años, el curso es usualmente crónico, recidivante y la recuperación no

* Médico general - UCIMED
Correo electrónico: eli.acon03@gmail.com

tiende a ser espontánea. (3,8)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La presentación clínica de la PTI es heterogénea y puede variar desde pacientes asintomáticos o con mínimas lesiones cutáneas (petequias, equimosis sin trauma precedente) hasta sangrados severos como hemorragias gastrointestinales, intracraneanas y otras que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Cabe mencionar que no existe una relación directa entre el nivel de plaquetas y la severidad de los síntomas; aunque por lo general las hemorragias de mayor riesgo ocurren a niveles plaquetarios menores a 20-30 x 10⁹/L y predominantemente menores a 10 x 10⁹/L. Estudios prospectivos demuestran que los niños tienen un muy bajo riesgo este tipo de sangrados severos mientras que en los adultos existen factores adicionales que aumentan el riesgo de los mismos, por ejemplo la edad, comorbilidades y medicación.(3,8,10)

CLASIFICACION

La clasificación típica de PTI aguda y crónica, con 6 meses de evolución como límite definitorio ha sido modificada recientemente por lo que en la actualidad se reconocen los siguientes tipos

de PTI según la evolución de la enfermedad: (2,5,10)

- **PTI de reciente diagnóstico:** Alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios $\geq 100 \times 10^9/L$) antes de 3 meses de evolución. Forma de presentación en aproximadamente la mitad de los casos.
- **PTI prolongada:** Persisten recuentos plaquetarios $< 100 \times 10^9/L$ entre los 3 y 12 meses de evolución. PTI crónica: Persisten recuentos plaquetarios $< 100 \times 10^9/L$ a los 12 meses de evolución.
- **PTI recidivante:** Cuando se da una caída del recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$ luego de alcanzar remisión completa y mantenida por meses o años.
- **Muerte:** Sangrado grave en órganos vitales, casi exclusivamente hemorragia intracraneana.

No existen indicadores clínicos o de laboratorio al momento de diagnóstico que permitan predecir con certeza la evolución. Sin embargo, hay factores de distinto valor predictivo, siendo el principal la edad. Niños < 12 años son un grupo pronóstico especial caracterizado por corta duración de la enfermedad y remisión espontánea en aproximadamente el 90% de los casos.(5)

DIAGNOSTICO

PTI continúa siendo un diagnóstico de exclusión.(5,3,8) Los componentes esenciales para poder denominarla primaria incluyen: recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$, ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante y patología sistémica de base además de megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea (MO); aunque este último criterio puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión completa espontánea o inducida por inmunoglobulina G intravenosa(IgG-IV).(5) De hecho, la respuesta a IgG-IV por sí sola es la mejor prueba diagnóstica para PTI. (3) Los pacientes generalmente son individuos por lo demás sanos, quienes se presentan con trombocitopenia aislada y manifestaciones clínicas de sangrados secundarios a la misma, sin ninguna otra anormalidad al examen físico o laboratorio excepto anemia en el contexto de sangrado.(3,5,8) Los laboratorios que se recomiendan de rutina a la hora de evaluar estos pacientes son hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas más visualización del frotis de sangre periférica, coagulograma básico, prueba de Coombs directa, entre otros.(5) También se considera importante

siempre enviar serología viral para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis C ya que pueden estar asociadas a PTI y en dicho caso el tratamiento depende del manejo de la causa subyacente.(8) El examen de MO incluyendo clonalidad y citogenética no es de rutina y se recomienda solo en pacientes >60 años donde la incidencia de síndrome mielodisplásico es significativa o en aquellos que no alcancen una respuesta robusta (>50x10⁹ plaquetas) con el tratamiento.(3) La presencia de potenciales etiologías subyacentes como la presencia de hepatitis C, HIV, helicobacter pylori o enfermedades coexistentes como Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome antifosfolípido se encuentran en aproximadamente un 20% de los pacientes con PTI.(4,6) Sin embargo, estudios respecto a dichas patologías y potenciales causas deben ser individualizados considerando los síntomas del paciente, costo, disponibilidad, así como sensibilidad y especificidad de las pruebas.(8)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PTI debe iniciarse ante la presencia de síntomas de sangrado y no absolutamente basado en el recuento plaquetario.(10) El objetivo principal es lograr el

cese del sangrado y un conteo plaquetario hemostáticamente seguro ($\geq 30 \times 10^9$ inicialmente y luego se ajusta según cada individuo) más que una corrección del mismo, con la terapia mínima y la menor cantidad de efectos secundarios posible.(2,3,10) Cabe recalcar que hasta la fecha no existen medicamentos que actúen sobre el mecanismo primario de la enfermedad y el tratamiento incrementa las plaquetas pero de manera aguda y temporal, por lo que algunos pacientes requieren de terapia de mantenimiento.(1,5) Deben tratarse aquellos pacientes que se presenten con sangrado y/o recuento plaquetario $\leq 20 \times 10^9/L$, por el riesgo de hemorragia severa a este nivel plaquetario; aunque este umbral varía según cada paciente y algunos recomiendan iniciar terapia con conteos menores a 30×10^9 .(6) En general, pacientes con plaquetas entre 20 y 50×10^9 en ausencia de sangrado o condiciones comórbidas (hipertensión arterial no controlada, anticoagulados, trauma craneo-encefálico, cirugía reciente) no requieren de tratamiento inmediato y quienes tengan plaquetas $>50 \times 10^9$ casi siempre pueden ser observados. (2,3,5,10)

HOSPITALIZACION Y TERAPIA DE EMERGENCIA

Se recomienda admitir a los pacientes con sangrado mucocutáneo o interno significativo, quienes presenten recuento plaquetario $\leq 20 \times 10^9/L$ con historia de sangrado y aquellos en los que el apego al tratamiento sea cuestionable. (3) En los casos de emergencia se debe iniciar metilprednisolona intravenosa(1g/d por 1-3 días consecutivos) combinado con IgG-IV (1g/kg/d por 2-3 días). (3,5) El fin es alcanzar de la manera más rápida posible un nivel de plaquetas en el cual el riesgo de sangrado severo sea el mínimo. Otros agentes como inmunoglobulina anti D, vincristina, factor VIIa recombinante y transfusión continua de plaquetas pueden ser utilizados según sea necesario. Medidas alternativas para reducir el riesgo de sangrado también son iniciadas de manera simultánea, incluyendo el cese de medicamentos que interfieran con la función plaquetaria (antiinflamatorios no esteroideos y aspirinas por ejemplo), control de la presión arterial, medios para reducir el sangrado de mucosas como el ácido -aminocaproico y el acetato de desmopresina (DDAVP) y fármacos antifibrinolíticos como el ácido tetranexámico. Agentes hormonales pueden ser de utilidad en mujeres con metrorragia.(3.10) Casos extremos pueden requerir

esplenectomía de urgencia o cirugía del sitio de sangrado si es necesaria y factible.(5)

TERAPIA DE PRIMERA LINEA

El pilar del tratamiento de la PTI es la terapia corticoesteroidal con una respuesta que ronda entre el 70-80% de los pacientes, manifestándose con el ascenso en el recuento plaquetario y reducción en el sangrado dada su acción directa sobre los vasos sanguíneos.(10) La droga más utilizada es la prednisolona a una dosis de 1mg/Kg/d, aunque también se ha demostrado una respuesta rápida y duradera con ciclos de dexametasona a dosis de 40mg/d por 4 días; ambas administradas por la vía oral.(2,3,8) Metilprednisolona intravenosa también es un fármaco aceptable de primera línea en el manejo de la PTI. (2) No existe consenso acerca de la duración del tratamiento corticoesteroides, sin embargo en la práctica clínica tiende a utilizarse dosis máximas por 3-4 semanas hasta alcanzar la respuesta deseada (plaquetas mantenidamente por encima de $30-50 \times 10^9$) y luego se disminuye de manera gradual la dosis del esteroide con el fin de evitar la insuficiencia suprarrenal.(2,3,10) La IgG-IV e inmunoglobulina anti-D comprenden también agentes de primera línea,

especialmente útiles en situaciones de emergencia y pueden ser usados en conjunto con la terapia corticoesteroides. (2,8)

TERAPIA DE SEGUNDA LINEA

En pacientes que no responden a la terapia de primera línea o quienes presenten efectos adversos severos a esta, son candidatos para terapia de segunda línea. Las modalidades de tratamiento más ampliamente estudiadas en este ámbito incluyen esplenectomía, rituximab y agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RAs). (8) La esplenectomía ha sido históricamente el estándar de manejo de segunda línea por décadas y continúa siendo la opción terapéutica de mayor tasa de cura, aproximadamente 72% de remisiones completas a los 5 años.(2,6,8) Esto se debe a que al remover el bazo, se elimina el principal sitio de destrucción plaquetaria junto a una importante fuente de producción de anticuerpos antiplaquetarios.(8) Sin embargo, al ser un procedimiento quirúrgico invasivo, complicaciones inmediatas secundarias a la anestesia o la cirugía misma y a largo plazo debido a la pérdida de las funciones esplénicas como la sepsis por organismos encapsulados deben tomarse en

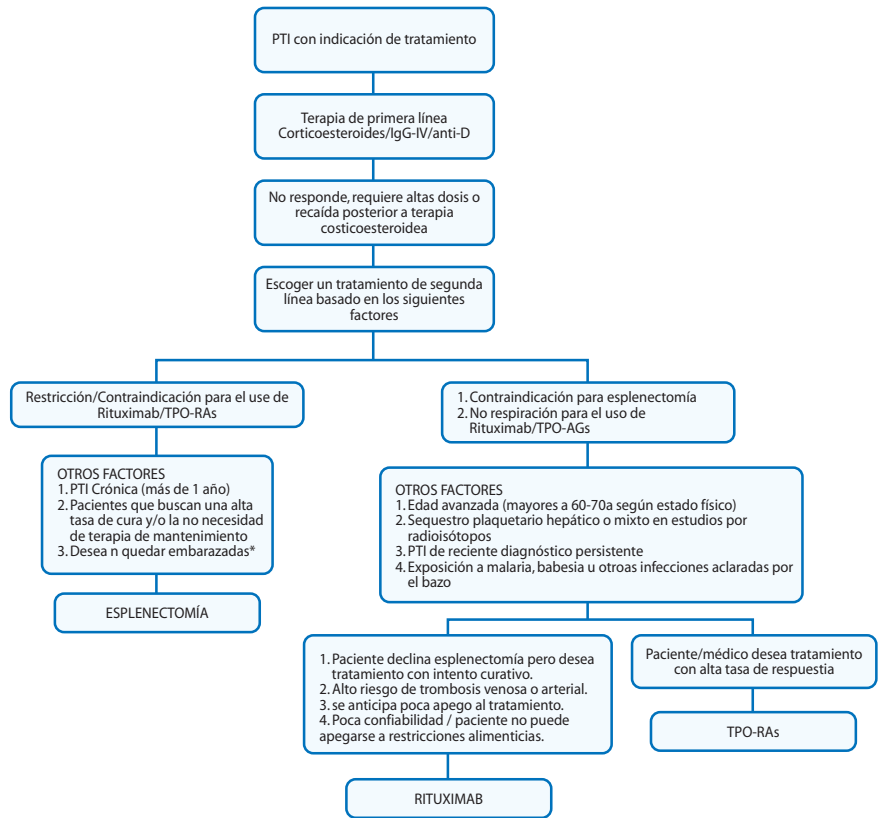
cuenta a la hora de elegir esta opción y los beneficios deben ser sopesados ante los potenciales riesgos de la terapia. En general, se recomienda la esplenectomía para pacientes en los que la enfermedad no cede durante un año posterior al diagnóstico, no demuestran una respuesta duradera al tratamiento o son intolerantes al mismo y en mujeres que deseen tener hijos.(3,5,6,8) Con el avance en el entendimiento de la fisiopatología de la PTI, se han desarrollado nuevas terapias como Rituximab y TPO-RAs lo que ha despertado incertidumbre acerca del momento indicado para recomendar esplenectomía, considerando que algunos pacientes responden con el tiempo ya sea de manera espontánea o gracias al tratamiento médico. (2,6,7,9) Un análisis de los factores a considerar a la hora de decidir cual de los tres tratamientos es el más adecuado se proporciona en la figura 1.(6) Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ha probado ser efectivo en el manejo de la PTI con una tasa de respuesta del 60%. Su mecanismo de acción es promover el rápido descenso en las células B CD20 positivas encargadas de la producción de anticuerpos antiplaquetarios, lo cual explica su utilidad en este tipo de patologías autoinmunes. (7,8,9) Los TPO-RAs estimulan la producción plaquetaria por parte

de los megacariocitos en la MO, lo que conlleva al incremento en el conteo plaquetario circulante. Dado que su acción no es inmunomoduladora, el tratamiento con estos agentes no es curativo y los pacientes pueden experimentar trombocitopenia rebote si son discontinuados abruptamente. Los dos fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el manejo de PTI crónica corresponden a Eltrombopag y Romiplostim.(2,8) Si todas las medidas expuestas con anterioridad no dan resultado y el recuento plaquetario persiste $\leq 15 \times 10^9/L$ o las hemorragias son graves, tratamientos alternativos que han demostrado ser eficaces pueden emplearse, tales como: ciclosporina, ciclofosfamida, azatrioprina, alfa interferon, danazol, o vinblastina, entre otros.(3,5)

RESUMEN

Púrpura trombocitopénica inmunitaria(PTI) es una condición autoinmune resultado de la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos y la producción inadecuada de las mismas por parte de los megacariocitos.(8) La principal manifestación clínica es el sangrado, que generalmente se correlaciona con la severidad de la trombocitopenia. La mayoría de casos se consideran

Figura 1. Algoritmo de tratamiento para ITP



*Opción alternativa es dar rituximab y esperar 12 meses antes de la concepción.

primarios, es decir, sin una condición médica subyacente causando la trombocitopenia; mientras que en otras ocasiones, esta puede ser atribuida a condiciones coexistentes. (4) El manejo, evolución, pronóstico y tratamiento es controversial y por ello requiere de un plan individualizado según el recuento plaquetario, la presencia de sangrado, estilo de vida y efectos adversos al tratamiento. (3,5,8)

BIBLIOGRAFIA

1. Boruchov, Donna; Gururangan, Sri et al. Multiagent induction

and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2007; 110(10): 3526-3531.

2. Cheng, Gregory. Eltrombopag, a thrombopoietin-receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: a review of efficacy and safety profile. Ther Adv Hematol. 2012 ; 3 (3): 155-164.
 3. Cines, Douglas; Bussel, James. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2005; 106: 2244-2251.
 4. Cines, Douglas; Bussel, James et al. The ITP syndrome pathogenic and clinical diversity. Blood 2009; 113 (26): 6511-6521.
 5. Donato, Hugo; Cedola, Alejandra et al. Púrpura trombocitopénica

- inmunitaria. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2010; 108(2): 173-178.
6. 6. Ghanima, Waleed; Godeau, Bertrand et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second line treatment. Blood 2012; 120: 960-969.
 7. 7. Ling, Yun; Qian, Xinyu et al. Combination therapy of rituximab and corticosteroids for patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura: report of two cases. Contem Oncol (Pozn). 2013; 17(2): 222-224.
 8. 8. Neunert, Cindy. Current management of immune thrombocytopenia. American Society of Hematology Education Book. vol 2013 no 1 276-282.
 9. 9. Semple, John. ITP three R's: regulation, routing, rituximab. Blood 2008; 112: 927-928.
 10. 10. Verdugo, Patricia; Kabalan, Paola et al. Guías Clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia immune primaria. Rev Chil Pediatr 2011; 82 (4): 351-357.