

# Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional

Luis Antonio Meillón-García<sup>1\*</sup>, Jaime García-Chávez<sup>2</sup>, David Gómez-Almaguer<sup>3</sup>, Guillermo R. Gutiérrez-Espíndola<sup>1</sup> y Carlos Martínez-Murillo<sup>4</sup>, en nombre de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. (AMEH)

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda», Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.; <sup>2</sup>Clínica de Hemostasia y Trombosis, Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS, México, D.F.; <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey; <sup>4</sup>Banco Central de Sangre, CMN Siglo XXI, IMSS, Clínica de Hemostasia y Trombosis, Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D.F.

## Resumen

Con el fin de identificar la conducta clínica de una muestra de hematólogos mexicanos respecto a la TIP en el adulto en México, se ha aplicado una encuesta electrónica vía internet para conocer cuál es la práctica habitual en el diagnóstico y tratamiento de la TIP, y establecer una comparación entre lo expresado por los hematólogos encuestados y lo que proponen las guías internacionales o lo informado en la literatura internacional. Los resultados se han analizado con medidas de tendencia central. Han participado 21 médicos hematólogos, predominantemente del Distrito Federal, con una media de edad de 51.4 años. El 66.7% de los médicos encuestados utilizan las guías internacionales para tomar decisiones terapéuticas. El 43% definen la TIP incluyendo el concepto numérico ( $< 100 \times 10^9/l$ ). Se han encontrado diferencias entre los exámenes clínicos solicitados y los que indican las guías. En el tratamiento de primera línea (excepto en el caso de las urgencias) el 67% de los participantes inician con prednisona y el 24% utilizan dexametasona. En la TIP persistente, el 47% utilizan danazol. En el tratamiento de segunda línea, el 67% indicarían la realización de una esplenectomía. Se han encontrado algunas diferencias entre la práctica clínica del hematólogo en México y las recomendaciones de las guías.

**PALABRAS CLAVE:** Trombocitopenia inmune primaria. Prednisona. Danazol. Análogos de la trombopoyetina.

## Abstract

In order to identify the clinical approach of a sample of Mexican hematologists for primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults in Mexico, we applied an electronic survey via the internet to identify common practices for the diagnosis and treatment of ITP and draw a comparison between the information from these hematologists with international guidelines or the international literature. The results were analyzed using measures of central tendency. The sample was 21 medical hematologists, predominantly from Mexico City (average age: 51.4 years). A total of 66.7% of the surveyed physicians use international guidelines to make therapeutic decisions, and 43% defined ITP including the numerical concept ( $< 100 \times 10^9/l$ ). We found some differences between requested clinical exams and tests indicated by the guidelines. In first-line treatment (except emergency), 91% of the participants start with prednisone and 24% use dexamethasone. Danazol is used in persistent ITP by most (41%) of the specialists. In second-line treatment, 67% would indicate splenectomy. Some differences were found between clinical practice of the hematologists in Mexico versus guidelines recommendations. (Gac Med Mex. 2014;150:279-88)

**Corresponding autor:** Luis Antonio Meillón García, lmeillon@prodigy.net.mx

**KEY WORDS:** Primary immune thrombocytopenia. Prednisone. Danazol. TPO analogues.

## Correspondencia:

\*Luis Antonio Meillón García  
Cerro San Andrés, 31  
Col. Campestre Churubusco, C.P. 04200, México, D.F.  
E-mail: lmeillon@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 20-04-2014

Fecha de aceptación: 06-05-2014

Fuentes de financiamiento de la investigación: Amgen

## Introducción

La TIP es un trastorno autoinmune adquirido que se caracteriza por trombocitopenia aislada, definida como una cuenta plaquetaria en sangre periférica menor a  $100 \times 10^9/l$  sin causa aparente<sup>1</sup>. Se estima que la incidencia anual de la TIP en adultos es de  $\approx 2$  a 4 casos por cada 100,000 personas<sup>2</sup>. La presentación clínica de la TIP puede ir desde pacientes asintomáticos o con manifestaciones mínimas de púrpura (equimosis y petequias) hasta la hemorragia grave, que rara vez incluye hemorragia intracraneana<sup>2</sup>. Datos epidemiológicos recientes sugieren que la incidencia en adultos es prácticamente igual en ambos sexos, excepto entre los 30 y los 60 años de edad, cuando es más prevalente en mujeres<sup>3</sup>. En la actualidad, la TIP se clasifica en tres fases de acuerdo con su duración: inicial o de reciente diagnóstico (primeros tres meses), persistente (de 3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses de duración)<sup>1,4</sup>.

Al parecer, la trombocitopenia en la TIP está mediada por varios mecanismos, que incluyen la producción disminuida de plaquetas y su destrucción acelerada a través de autoanticuerpos. El riesgo de hemorragia en pacientes con TIP se correlaciona con la gravedad de la trombocitopenia; sin embargo, algunos factores adicionales como la edad, las comorbilidades, los procedimientos quirúrgicos y el estilo de vida pueden modificar el riesgo<sup>5</sup>.

El objetivo general del tratamiento de la TIP es obtener una cuenta plaquetaria considerada como segura y que evite la hemorragia mayor (generalmente por encima de  $30 \times 10^9/l$ ), así como evitar riesgos específicos asociados con algunas terapias (por ejemplo, la inmunosupresión)<sup>5</sup>. El tratamiento tradicional de la TIP los han constituido los glucocorticoides y la esplenectomía. En los casos refractarios o las recaídas se suelen agregar otros inmunosupresores o medicamentos, cuyo mecanismo de acción en este padecimiento está poco claro, como danazol. Además, se han obtenido importantes avances en el tratamiento con el advenimiento de los miméticos de la trombopoyetina (TPO) y algunos inmunosupresores como rituximab.

En México, hay pocos datos epidemiológicos sobre este padecimiento, y esto afecta a la práctica del hematólogo en los diversos ámbitos de la especialidad. Con frecuencia, las recomendaciones de las guías extranjeras no pueden aplicarse en México, porque se carece de recursos y por las diferencias culturales tanto de médicos como de pacientes, las costumbres arraigadas, el distinto acceso a la información, las

diferentes condiciones de alimentación y vivienda, entre otras. En ocasiones, pueden hacerse modificaciones a los esquemas recomendados que reducen los gastos sin perder la eficacia terapéutica<sup>6</sup>.

Con el fin de identificar la conducta clínica de una muestra de hematólogos mexicanos acerca de la TIP en el adulto, se ha aplicado un cuestionario a manera de encuesta, elaborado por un grupo de expertos, para conocer cuál es la práctica habitual en el diagnóstico y tratamiento de la TIP y establecer una comparación entre lo expresado por los hematólogos encuestados y lo que proponen las guías internacionales o lo informado en la literatura internacional. Se seleccionaron las tres guías más importantes por su contenido y difusión: la del Consenso Internacional<sup>7</sup>, la de la Sociedad Americana de Hematología<sup>8</sup> y la de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (tiene la ventaja de usar el idioma español<sup>9</sup>).

## Material y método

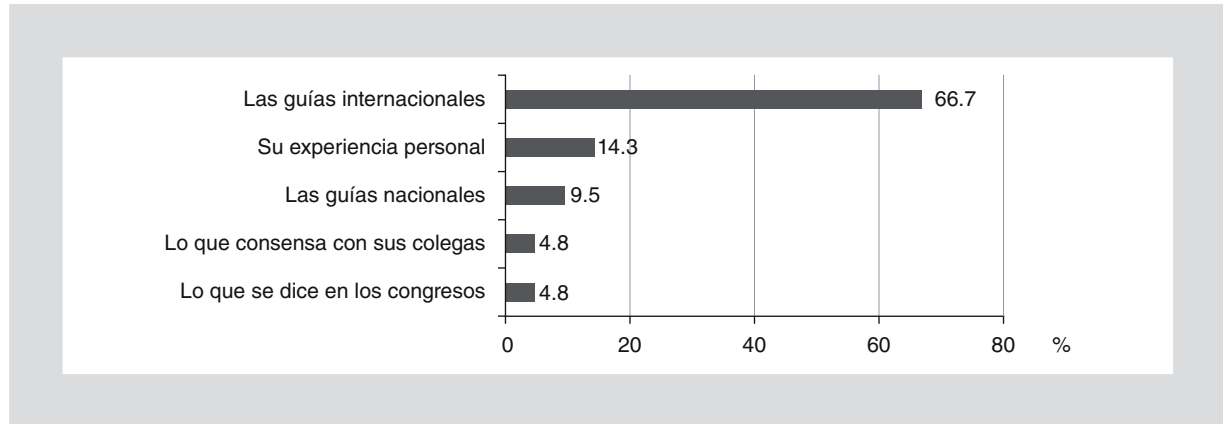
Se formó un grupo coordinador con el fin de definir la metodología y elaborar un instrumento de recopilación de datos. Este grupo incluyó a cinco médicos hematólogos con reconocida experiencia clínica y en investigación en TIP, que elaboraron la encuesta y seleccionaron a los médicos a encuestar. El grupo coordinador seleccionó a 30 hematólogos con práctica hospitalaria y conocimiento de la TIP, que en el momento del estudio debían estar certificados por el Consejo Mexicano de Hematología (CMH) y/o ser socios de la AMEH.

### Elección de la metodología

En vista de que el método de tipo encuesta enviado a través de internet es reconocido para la investigación en salud<sup>10</sup>, el grupo coordinador lo eligió para recabar información entre los participantes.

### Elaboración de la encuesta

El grupo coordinador elaboró un cuestionario con 40 preguntas que incluían el perfil del médico encuestado, la definición y epidemiología de la TIP, datos de la exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, diagnóstico, diagnóstico de exclusión, tratamiento inicial de la TIP aguda de reciente diagnóstico, tratamiento de la TIP de primera línea (crónica, con una evolución mayor a un año) y tratamiento de la TIP de segunda y tercera línea en el adulto. Este cuestionario conformó la encuesta que se envió a los participantes.



**Figura 1.** Criterio principal que siguen los hematólogos encuestados para tomar decisiones terapéuticas.

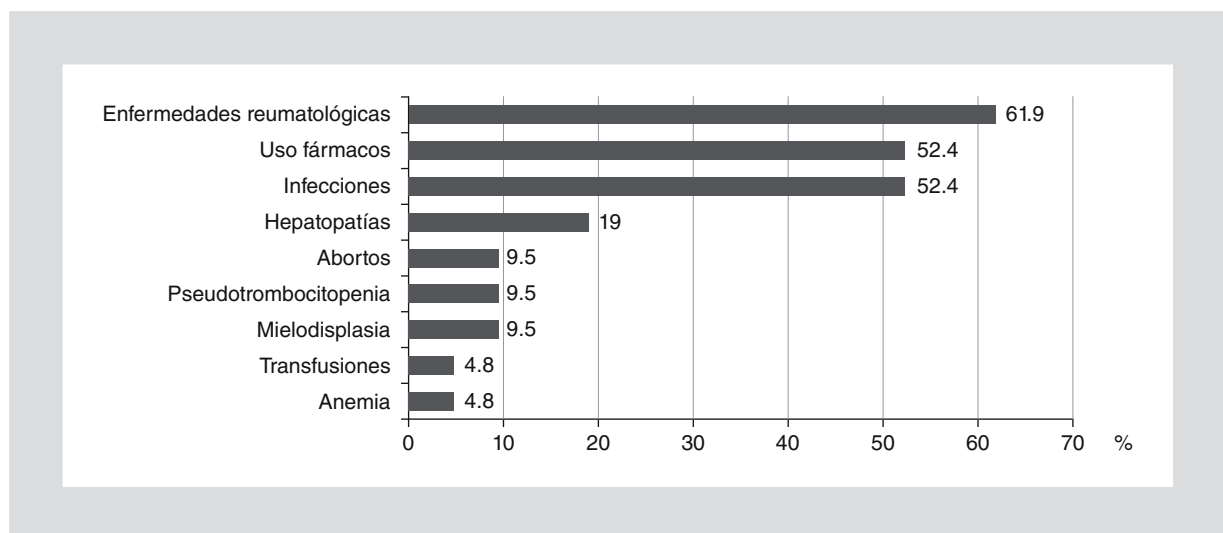
## Resultados

La encuesta se envió por vía electrónica a un panel de 30 médicos especialistas en hematología, de los cuales 21 la devolvieron (11 de ellos residían en el Distrito Federal). Los médicos encuestados realizaban su ejercicio profesional en hospitales públicos y privados (Anexo 1). La edad promedio de los médicos fue de 51.4 años (rango: 36-73 años). La mayoría de los participantes (43%) atendían a más de 20 pacientes con TIP al año, de los cuales predominaban las mujeres en edad reproductiva.

Con el fin de establecer un marco de comparación de las respuestas de los participantes con el uso de guías nacionales o internacionales, se preguntó cuál

era el principal criterio que seguían al tomar decisiones terapéuticas, y la mayoría (66.7%) contestaron que lo eran las guías internacionales (Fig. 1).

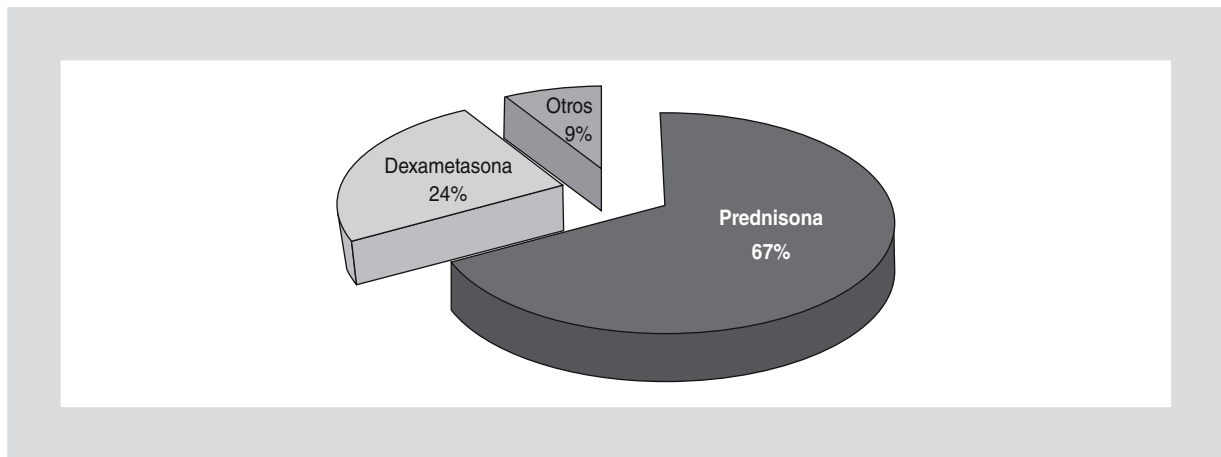
Se pidió una definición de TIP. En términos generales, el 43% ( $n = 9$ ) incluyeron el concepto numérico ( $< 100 \times 10^9/l$ ), pero una proporción mayor (52%;  $n = 11$ ) no señaló un valor y el 5% ( $n = 1$ ) utilizaron el criterio de trombocitopenia con plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ . El 67% consideraron que las trombocitopenias inmunes (TI) son principalmente primarias o idiopáticas. En el caso de las TI secundarias, los tres antecedentes o asociaciones más frecuentes fueron: enfermedades reumatológicas, infecciones y uso de medicamentos (Fig. 2). La frecuencia de solicitud de estudios clínicos se muestra en la tabla 1.



**Figura 2.** Frecuencia de factores relacionados con la historia clínica de los pacientes con TI. Se pidió a los encuestados que contestaran los tres datos que con mayor frecuencia habían observado en la historia clínica de los pacientes adultos con TI. Las enfermedades reumatológicas fueron mencionadas por 13 especialistas (61.9%); 11 especialistas mencionaron el uso de fármacos (52.4%) y el mismo número, las infecciones (52.4%).

Tabla 1. Frecuencia de solicitud de estudios clínicos para los pacientes con TIP

Respuestas	Siempre/Frecuentemente	Rara vez/Nunca
Biometría hemática	100%	0%
Biometría con heparina/citrato/EDTA	90%	10%
Anticuerpos anticardiolipina	81%	19%
Anticoagulante lúpico	71%	29%
Pruebas de función tiroidea	52%	48%
<i>Coombs</i> directo	52%	48%
Serología para VIH	71%	29%
Serología para VHC	67%	33%
Pruebas de <i>H. pylori</i>	48%	52%
Perfil de hierro	52%	48%
Ferritina	24%	76%
Valores de B <sub>12</sub> y ácido fólico	43%	57%
Reticulocitos	76%	24%
Pruebas de función hepática	95%	5%
Glucosa, urea y creatinina	95%	5%
Depuración de creatinina	14%	86%
Ig	43%	57%
Anticuerpos antiplaquetas	43%	57%
Grupo y Rh	76%	24%
Ultrasonografía abdominal	71%	29%
Perfil de lípidos	24%	76%
TP y TTPa	76%	24%
Aspirado de MO	71%	29%
Biopsia de hueso	24%	76%
Citometría de flujo	14%	86%
Anti-ADN	76%	24%
Antinucleares	95%	5%
Cariotipo	10%	90%
Complemento	38%	62%
Tiempo de sangrado	24%	76%
TPO	5%	95%
Anti- $\beta$ 2-glucoproteína	14%	86%
Sedimentación globular	81%	19%
PCR para CMV	29%	71%
PCR para parvovirus	10%	90%
Examen general de orina	67%	33%



**Figura 3.** Tipo de glucocorticoide utilizado en el tratamiento de primera línea de la TIP según los participantes.

En el frotis de sangre periférica de adultos menores de 60 años se encontraron plaquetas disminuidas, plaquetas grandes, anisocitosis e hipocromía como hallazgos más frecuentes. En un 5% se encontraron cúmulos plaquetarios que sugirieron la posibilidad de pseudotrombocitopenia.

Con respecto al tratamiento de la TIP, la mayoría (48%) opinó que debe individualizarse en cada paciente de acuerdo con el riesgo de hemorragia y el del tratamiento. En el tratamiento de primera línea (excluido el de urgencia) la mayoría (91%) usa glucocorticoides; entre quienes los utilizan, el 67% inician con prednisona 1-2 mg/kg durante 21 días y el 24% utilizan dexametasona 40 mg/día durante cuatro días (Fig. 3). No se mencionaron ni la inmunoglobulina G (IgG) intravenosa (iv.) ni rituximab. En el tratamiento de urgencia, los medicamentos más utilizados son dexametasona 40 mg/día durante cuatro días y la transfusión de plaquetas (cada una con el 38% de respuestas), seguidos de metilprednisolona (metilPDN) 30 mg/kg/día o IgG

iv. (cada una con el 33%) (Tabla 2). La IgG iv. se usa con mayor frecuencia en el esquema de 400 mg/kg/día durante cinco días que en el de 1 g/kg/día. El 96% de los encuestados no usan anti-D, el 77% no usan antifibrinolíticos y el 38% no usan IgG iv.

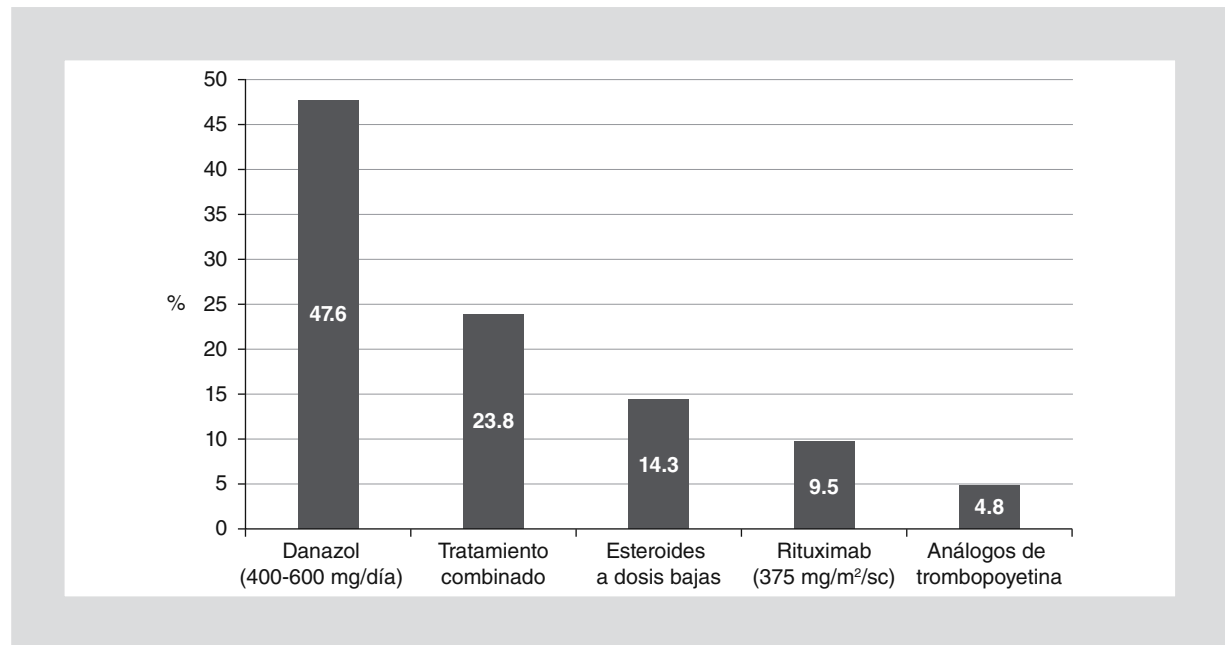
En el tratamiento de la TIP persistente, en caso de que se requirieran más de 30 días de tratamiento inicial con prednisona para mantener la respuesta, la mayoría (47%) contestaron que usarían danazol 400-600 mg/día; el 14% continuarían con los glucocorticoides a dosis más bajas; el 9%, con rituximab; el 5%, con análogos de la TPO, y un porcentaje menor se dividió entre micofenolato de mofetilo, ciclosporina A y azatioprina. El 24% usarían un tratamiento combinado con algunos de estos medicamentos (Fig. 4).

En el tratamiento de segunda línea, los elegidos en caso de falla a glucocorticoides fueron la esplenectomía, según la opinión del 67%, y el tratamiento médico, en el 33% (Fig. 5); en este último caso, las combinaciones de medicamentos fueron: glucocorticoides con danazol (57%), glucocorticoides con inmunosupresores (23%), glucocorticoides con rituximab (10%) o glucocorticoides con trombopoyético (10%) (Fig. 6). Los criterios para la esplenectomía fueron: persistencia de los datos clínicos de púrpura con una cuenta menor a  $30 \times 10^9/l$  (48%), más de seis meses sin respuesta (33%) o más de tres meses sin responder (19%). La mayoría de los participantes mencionaron que la frecuencia de contraindicación o rechazo a esplenectomía se encontraba entre el 29 y el 33%. Las alternativas de tratamiento fueron: rituximab (62%), inmunosupresores orales (24%) y trombopoyéticos (14%) (Fig. 7).

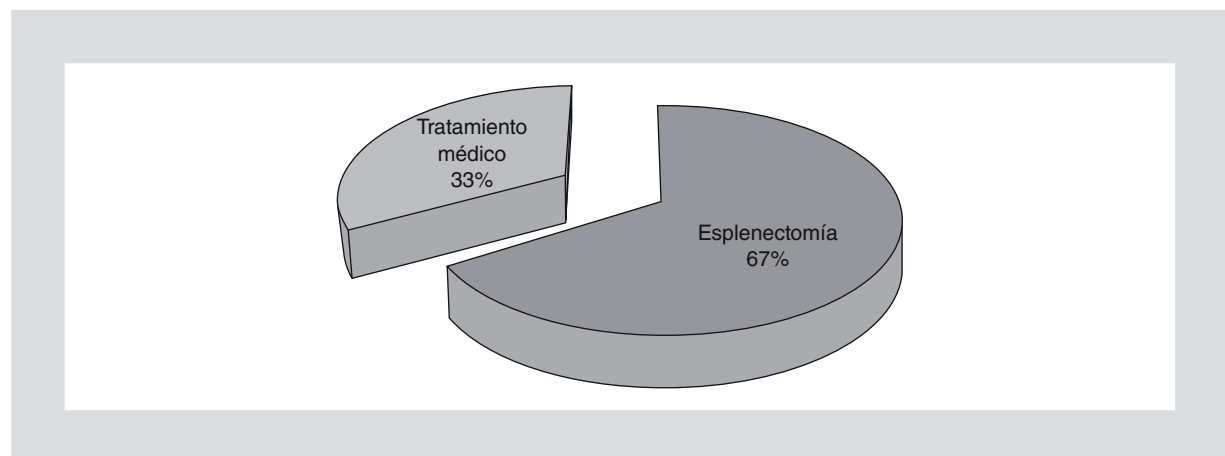
En el tratamiento de la TIP crónica refractaria, con relación a qué pacientes deben tratarse, la mayoría (57%) de los participantes indican tratamiento cuando

**Tabla 2. Resultado de la encuesta en la elección del tratamiento de emergencia para la TIP**

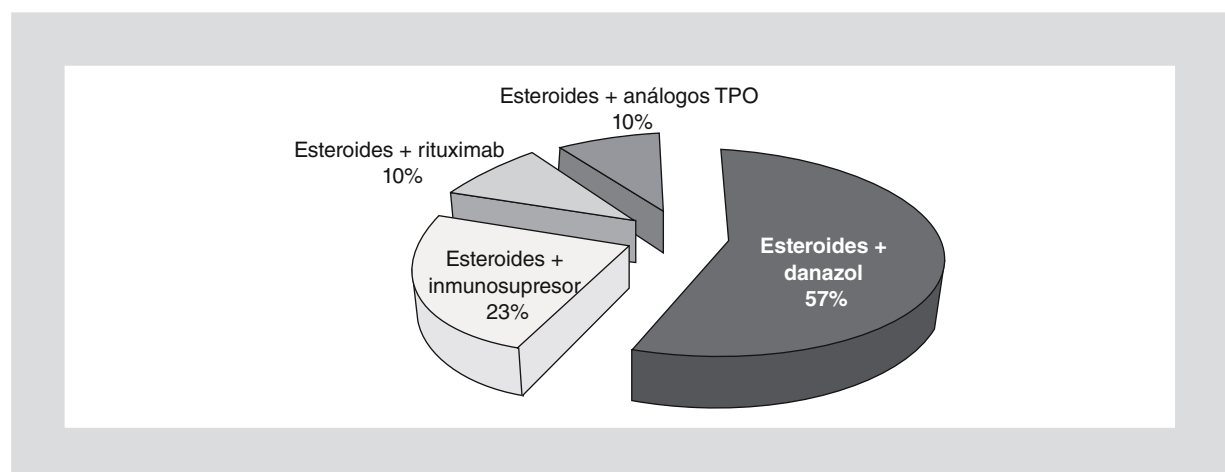
Medicamento	Solo (%)	Combinado (%)
Dexametasona 40 mg/día x 4	38	24
Plaquetas	38	24
MetilPDN 30 mg/día	33	24
IgG 400 mg/kg/día x 4	33	14
Antifibrinolíticos	14	9
Anti-D	–	4



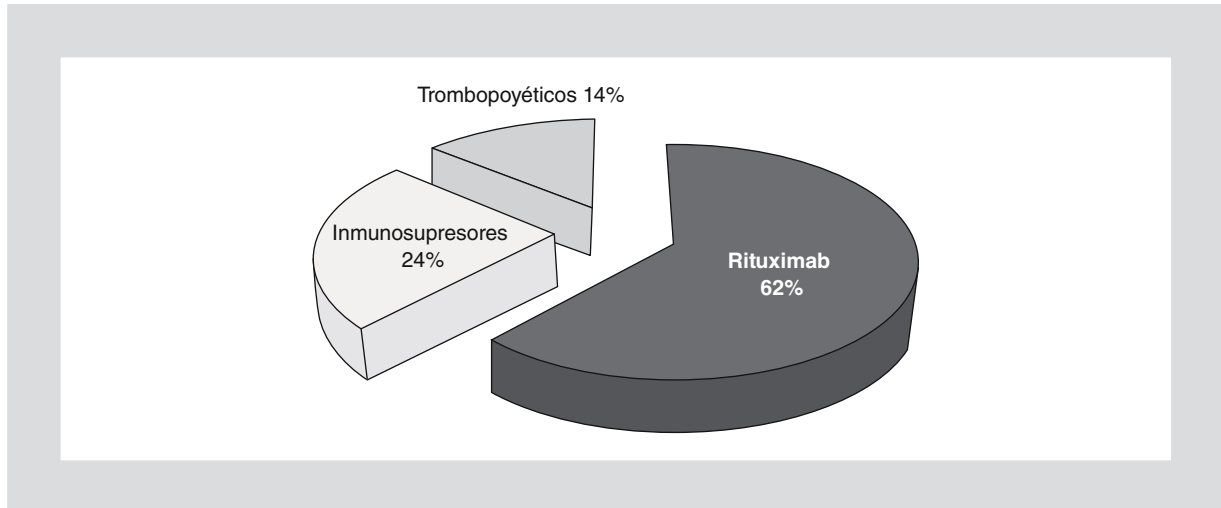
**Figura 4.** Continuación del tratamiento en el caso de que el paciente llevara más de 30 días de tratamiento inicial con glucocorticoides para mantener la respuesta.



**Figura 5.** Tratamiento de segunda línea de la TIP según los participantes.



**Figura 6.** Combinaciones de medicamentos empleadas en el tratamiento de segunda línea de la TIP.



**Figura 7.** Opciones terapéuticas propuestas por los encuestados ante el rechazo o la contraindicación para la esplenectomía en pacientes con TIP.

el paciente tiene menos de  $30 \times 10^9/l$  plaquetas y además presenta púrpura o hemorragia. El 24% de los médicos encuestados contestaron que menos de  $30 \times 10^9/l$  como única alteración es suficiente para iniciar el tratamiento en esta etapa de la enfermedad. Uno de cada cinco participantes iniciaría el tratamiento con menos de  $50 \times 10^9/l$ , sin mencionar otra razón. Sin embargo, la conducta ante un paciente menor de 60 años de edad es la observación en el 60% de los encuestados. Respecto al medicamento a elegir, la mayoría contestó que utilizan prednisona 1-2 mg/kg/día y, en menor medida, dexametasona o metilPDN. También se usan combinaciones de fármacos adicionales a los glucocorticoides, como danazol, azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab a dosis convencionales o reducidas.

## Discusión

Aunque dos de cada tres hematólogos basan sus decisiones terapéuticas en lo recomendado por los consensos o guías internacionales, existen varias diferencias entre las conductas de los hematólogos mexicanos que respondieron la encuesta. Se tomaron en cuenta principalmente cuatro consensos o guías: las internacionales<sup>1,8</sup>, la norteamericana<sup>9</sup> y la española<sup>10</sup>.

Con relación a la definición de TIP, es conveniente difundir entre la comunidad hematológica mexicana el criterio actual. La recomendación del grupo coordinador es que el diagnóstico de TIP debe establecerse cuando la trombocitopenia es menor a  $100 \times 10^9/l$ . Asimismo, se recomienda estudiar al paciente cuando

la trombocitopenia es menor a  $100 \times 10^9/l$ , ya que, de acuerdo con un estudio prospectivo, solamente el 6.9% de sujetos aparentemente sanos con cuentas plaquetarias de entre 100 y  $150 \times 10^9/l$  desarrollan una trombocitopenia más profunda a los 10 años de seguimiento<sup>11</sup>.

Siete de cada 10 encuestados consideraron que las TI son primarias, que es un número cercano a lo publicado en la literatura, ya que el 80% de los casos de TI son primarios<sup>12</sup>. En el caso de las TI secundarias, pocas veces hay una historia familiar de trombocitopenia o una relación con las transfusiones<sup>13</sup>.

Las recomendaciones de los estudios diagnósticos varían de una guía a otra. Generalmente, los estudios se clasifican en básicos o de rutina (todos los pacientes), de utilidad potencial (pacientes selectos) y de utilidad no demostrada (no recomendado) (Tabla 3)<sup>8,10</sup>.

Con respecto al estudio de la médula ósea (MO), dos de cada tres hematólogos lo realizan siempre o frecuentemente, por lo tanto, es necesario difundir el consenso de las guías, ya que este estudio no debe hacerse cuando se trata de una TIP típica y ha de reservarse para pacientes con características particulares<sup>8-10</sup>, como los mayores de 60 años, de forma previa a la esplenectomía, ante hallazgos atípicos o mala respuesta al tratamiento. Debe realizarse tanto el aspirado como la biopsia y se recomienda efectuar, si es posible, un estudio citogenético y una citometría de flujo para detectar blastos o monoclonalidad<sup>8</sup>. En estos casos, la biopsia debe hacerse cuando se realiza el aspirado, pero en México solamente la lleva a cabo uno de cada cinco hematólogos.

Tabla 3. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la TIP

Evalución básica	Pruebas de utilidad potencial	Pruebas de beneficio incierto
Citología hemática completa	Anticuerpos antifosfolípidos	TPO
Frotis de sangre periférica	Anticuerpos antitiroideos	IgG asociada a plaquetas
Grupo y Rh	Anticuerpos antiglicoproteína	Tiempo de hemorragia
MO*	Anticuerpos antinucleares	Supervivencia plaquetaria
Cuantificación de inmunoglobulinas	PCR para CMV o parvovirus	Complemento
Antiglobulina directa ( <i>Coombs</i> )	Prueba de embarazo	
VHC†		
VIH†		
<i>H. pylori</i> †		

\*No recomendada en caso de TIP típica (véase texto).

†Recomendado por la mayoría del panel.

Adaptado de Provan, et al.<sup>7</sup> y Sanz, et al.<sup>9</sup>.

Con respecto a los anticuerpos antiplaquetarios, no debe realizarse la determinación/medición de la IgG asociada con plaquetas, y tampoco se recomienda la determinación de anticuerpos específicos antiglicoproteínas plaquetarias, debido a la heterogeneidad de las técnicas y a que su positividad o negatividad generalmente no influyen en la decisión terapéutica. Los anticuerpos antiplaquetarios son solicitados siempre o frecuentemente por el 42% de los encuestados, por lo que es imperativo difundir su poca utilidad diagnóstica, ya que sólo aumentan el costo de la atención médica.

Menos de la mitad de los hematólogos efectúan rutinariamente la búsqueda de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH, pero las guías indican que debe realizarse siempre, pues la trombocitopenia puede ser la primera manifestación que alerte sobre el diagnóstico de la infección y porque el tratamiento del virus puede corregir la cuenta plaquetaria<sup>8-10</sup>. También se sugiere incluir otros estudios virales, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para citomegalovirus (CMV), parvovirus<sup>8</sup>, herpesvirus y virus de la hepatitis B<sup>10</sup>.

En muy pocos casos, según las respuestas de los participantes, se realiza la búsqueda de infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, en México se considera que la prevalencia de dicha infección es elevada (entre el 60<sup>14</sup> y el 66%<sup>15</sup>), por lo que puede estar indicado llevar a cabo la búsqueda de *H. pylori* como parte del estudio diagnóstico de la TIP; en caso de

positividad, debe tratarse ya que en un meta-análisis reciente se encontró que hasta el 50% de los pacientes, en promedio, puede incrementar la cuenta plaquetaria con la erradicación del *H. pylori*<sup>11</sup>.

Respecto a qué pacientes deben recibir tratamiento, las respuestas concuerdan con las guías en el criterio de tomar en cuenta el riesgo de hemorragia *versus* el de efectos adversos con los medicamentos. La cifra de plaquetas también es semejante: menor a  $30 \times 10^9/l$ . La recomendación del grupo coordinador es que, si bien no existe un alto nivel de evidencia, las guías indican que debe individualizarse el tratamiento de acuerdo con el riesgo de hemorragia (antecedente de hemorragia, estilo de vida, comorbilidades), los efectos secundarios del tratamiento y las preferencias de los pacientes. El tratamiento generalmente se recomienda con una cuenta de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/l$  y rara vez se indica con cuentas de  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Las guías recomiendan como primera línea los glucocorticoides, preferentemente prednisona, durante 3-4 semanas, con la subsecuente disminución progresiva; este esquema de tratamiento se prefiere en vez de tratamientos más cortos, pues la respuesta parece ser más duradera con tratamientos más prolongados<sup>16</sup>. El tratamiento con dexametasona 40 mg/día es una alternativa al tratamiento con prednisona. Aunque algunas guías sugieren asociar la IgG iv. al esteroide cuando se desea un ascenso plaquetario más rápido, en México prácticamente sólo se usa en caso de urgencia, seguramente debido al alto costo de la IgG.



Tampoco se menciona el uso de inmunoglobulina (Ig) anti-D ni rituximab en esta etapa del tratamiento.

En la TIP persistente, se usa con mayor frecuencia danazol, que no se menciona en las guías, aunque el tratamiento de esta etapa no es claro ni existe consenso entre las diferentes recomendaciones.

En México, en el tratamiento de urgencia se utiliza con mayor frecuencia dexametasona, seguida de metilPDN; es menor el uso de IgG iv., sobre todo en el esquema de 1 g/kg/día, y prácticamente no se utiliza Ig anti-D. La combinación de glucocorticoides con IgG es la recomendada por las guías. El glucocorticoide sugerido es metilPDN a dosis altas (por ejemplo, 10 mg/kg en bolo<sup>10</sup>). En todas las guías se menciona la transfusión de plaquetas como tratamiento complementario en los casos graves.

El tratamiento de segunda línea tiene como primera elección la esplenectomía en dos de cada tres hematólogos, lo cual concuerda con lo expresado en las guías. En el tratamiento médico combinado antes de la esplenectomía, el esquema más común es prednisona más danazol, seguido de glucocorticoides más inmunosupresores orales. Se usan poco rituximab y los trombopoyéticos antes de la esplenectomía (sólo el 10% de respuestas en cada uno). El consenso de las guías es la esplenectomía como primera opción en segunda línea, debido a su eficacia (80% de respuestas con un 60% a largo plazo), incluso con una recomendación de grado IB<sup>9</sup>. Se recomienda esperar seis meses para realizarla debido a que pueden existir respuestas espontáneas<sup>10</sup>. La técnica laparoscópica tiene menor morbilidad y la misma eficacia<sup>8-10</sup>.

En los pacientes que rechazan o tienen contraindicación para la esplenectomía, lo cual ocurre en México en uno de cada tres pacientes, se usa con mayor frecuencia la inmunosupresión, y el medicamento más empleado es rituximab (60%). Se usan poco los agentes trombopoyéticos, lo cual no concuerda con las guías. Las guías más recientes<sup>9,10</sup> recomiendan los agentes trombopoyéticos como la mejor alternativa en estos casos, siempre y cuando el paciente presente riesgo de complicaciones hemorrágicas. También se recomienda el uso de rituximab, pero con menor grado de evidencia<sup>9</sup>.

En la TIP crónica refractaria, los parámetros para decidir a quiénes tratar son congruentes con lo expresado por la mayoría de los hematólogos, quienes reservan el tratamiento para cuando la cuenta plaquetaria es inferior a  $30 \times 10^9/l$ ; sin embargo, uno de cada cinco refiere tratar a los pacientes con una cuenta plaquetaria menor a  $50 \times 10^9/l$ , lo cual, si bien puede

ser correcto cuando existen manifestaciones hemorrágicas o algún procedimiento quirúrgico mayor, no es lo recomendado por las guías en la mayoría de los pacientes. Al igual que en la literatura internacional, el tipo de medicamentos es muy diverso en esta etapa, pero llama la atención el uso frecuente de danazol. La recomendación es tomar en cuenta el balance riesgo/beneficio de iniciar el tratamiento y limitarlo a los pacientes con riesgo evidente de hemorragia y contrastarlo con el riesgo y gravedad de los posibles efectos secundarios del tratamiento. Es indispensable reevaluar al paciente para descartar otras causas de trombocitopenia (por ejemplo, mielodisplasia). En general, no se recomienda el tratamiento en pacientes asintomáticos con plaquetas superiores a  $30 \times 10^9/l$ . No existe una recomendación de un medicamento sobre otro, debido a que no hay estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados y controlados. Cuando el paciente no ha recibido agentes trombopoyéticos, son una elección recomendable, y si ya los ha recibido, rituximab puede ser otra opción, pero se requiere mayor evidencia en vista de los efectos adversos que puede tener, así como ante la pérdida de la respuesta que ocurre en varios pacientes<sup>9,10</sup>.

La información de esta encuesta es importante ya que en México los datos disponibles hasta el presente no son suficientes ni se conoce su confiabilidad, no solamente sobre los datos epidemiológicos sino también sobre el quehacer del hematólogo en los diversos ámbitos de la práctica de la especialidad. Con frecuencia, las recomendaciones de las guías extranjeras no pueden aplicarse en todos los servicios de salud<sup>17</sup> por varias razones: por contar con menores recursos y por diferencias culturales tanto de los médicos como de los pacientes, las costumbres arraigadas, el diferente acceso a la información, las diferentes condiciones de alimentación y vivienda, entre otros. En otras ocasiones pueden hacerse modificaciones de los esquemas recomendados que reducen gastos sin perder eficacia<sup>6</sup>.

Si bien este estudio tiene limitaciones, como por ejemplo que es sólo una muestra de los hematólogos mexicanos, puede ser representativo de las tendencias diagnósticas y terapéuticas en México, y esto favorecerá la difusión de esta práctica, así como sus contrastes con los lineamientos internacionales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo logístico de Amgen y la redacción del artículo a Springer Science & Business

Media México, SA de CV, y aclaran que la información y las conclusiones de este documento son responsabilidad solamente de sus autores.

## Bibliografía

1. 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(11):2386-93.
2. Keating GM. Romiplostim. A review of its use in Immune Thrombocytopenia. *Drugs*. 2012;72(3):415-35.
3. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience in 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on hemostasis and thrombosis. *Blood*. 1984;64(6):1179-83.
4. Semple JW, Provan D, Garvey MB, Freedman J. Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(6):590-5.
5. Garnock-Jones KP. Eltrombopag. A review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2011;71(10):1335-53.
6. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;90(6):494-500.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
8. Neunert C, Lim W, Cohen A, et al. The American Society of hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
9. Sanz MA, Vicente-García V, Fernández A, et al. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):261.e1-261.e17.
10. Eysenbach G, Wyatt J. Using the internet for surveys and health research. *J Med Internet Res*. 2002;4(2):e13.
11. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura. A systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231-40.
12. Cines DB, Bussell JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-21.
13. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
14. Estrada-Gómez RA, Parra-Ortega I, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ. *Helicobacter pylori* infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in Mexico. *Rev Invest Clin*. 2007;59(2):112-5.
15. Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis*. 1998;178(4):1089-94.
16. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicenter trial. *Lancet*. 2002;359(9300):23-9.
17. Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse Med* 2014;43:e61-7.

### Anexo 1. Nombres y procedencia de los participantes de la encuesta.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Abraham Majluf Cruz (México, D.F.)             | 12. Luis Mario Villela Martínez (Monterrey, N.L.)          |
| 2. Benjamín Batista Guizar (Chihuahua, Chih.)     | 13. Manuel Antonio López Hernández (México, D.F.)          |
| 3. Carlos Martínez Murillo (México, D.F.)         | 14. María Margarita Contreras Serratos (México, D.F.)      |
| 4. David Gómez Almaguer (Monterrey, N.L.)         | 15. María Paula Hernández (México, D.F.)                   |
| 5. Esperanza Barrera Chairez (Guadalajara, Jal.)  | 16. Martha Patricia Oropeza Martínez (México, D.F.)        |
| 6. Francisco José Tripp Villanueva (México, D.F.) | 17. Oscar Miguel Garcés Ruiz (Guadalajara, Jal.)           |
| 7. Guillermo Gutiérrez Espindola (México, D.F.)   | 18. Pedro González Martínez (Mérida, Yuc.)                 |
| 8. Guillermo Ruiz Argüelles (Puebla, Pue.)        | 19. Roberto Ovilla Martínez (Huixquilucan, Edo. de México) |
| 9. Jaime García Chávez (México, D.F.)             | 20. Silvia Margarita Rodríguez Mejorada (Mérida, Yuc.)     |
| 10. Jorge Duque Rodríguez (Chihuahua, Chih.)      | 21. Susana Guerrero Rivera (México, D.F.)                  |
| 11. Luis Javier Marfil Rivera (Monterrey, N.L.)   |  |