Artículo especial
Rev Hematol Mex. 2016 oct;17(4):268-286.

Revista de Hematología

# Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE

Alvarado-Ibarra M[1], Aguilar-Andrade C[1], Álvarez-Vera JL[1], Amador-Pérez AO[1], Anaya-Cuéllar I[2], Añorve-Hernández E[3], Báez-Islas PE[1], Bates-Martín RA[1], Cervantes-Sánchez I[1], Choque-Condori DI[1], Cortés-Sánchez E[1], García-Camacho AS[1], García-Fernández L[4], Gómez-Rosas P[1], Grimaldo-Gómez FA[5], Guillén-Conde ON[1], Hernández-Ruiz E[6], Herrera-Olivares W[7], Leyto-Cruz F[3], Loera-Fragoso SJ[8], Martínez-Ramírez MA[9], Merino-Pasaye LE[1], Miranda-Madrazo MR[1], Mojica-Balceras L[1], Mujica-Martínez A[1], Paredes-Lozano EP[10], Pérez-Zúñiga JM[11], Pichardo-Cepín Y[1], Ramos-León EM[1], Reséndiz-Olea R[11], Rojas-Castillejos F[1], Ron-Guerrero CS[12], Saavedra-Hernández MA[1], Salazar-Ramírez O[13], Silva-Vera K[14], Vilchis-González P[1]

**Resumen**

Con frecuencia, las recomendaciones de las guías extranjeras no pueden aplicarse en México, por carencia de recursos o por diferencias culturales de médicos y pacientes, costumbres arraigadas, distinto acceso a la información, diferentes condiciones de alimentación y vivienda, entre otras. Pueden hacerse modificaciones a los esquemas recomendados, que reducen los gastos, pero sin perder la eficacia terapéutica. Desde la aparición de la Medicina basada en la evidencia, en el decenio de 1980, las guías de práctica clínica se han vuelto herramientas importantes para marcar el estándar de calidad y atención de los pacientes. La creciente influencia de las directrices ha despertado un escrutinio progresivo de los métodos de elaboración de éstas porque deben divulgar las ventajas y limitaciones con base en la evidencia científica disponible.

**PALABRAS CLAVE**: guías de práctica clínica, trombocitopenia inmunitaria primaria, cuenta plaquetaria hemostática, esplenectomía.

[1] Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.
[2] Hospital General Lázaro Cárdenas.
[3] Hospital Regional B Lic. Adolfo López Mateos.
[4] Hospital de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana.
[5] Instituto Nacional de Cancerología.
[6] Hospital Regional Presidente Juárez.
[7] Hospital Regional Puebla.
[8] Hospital Regional Dr. Santiago Ramón y Cajal.
[9] Hospital Regional de Alta Especialidad Veracruz.
[10] Hospital Regional B 1º de Octubre.
[11] Hospital Regional B Gral. Ignacio Zaragoza.
[12] Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, Tepic, Nayarit.
[13] Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro.
[14] Hospital General Tampico, Tamaulipas.

**Recibido:** mayo 2016
**Aceptado:** junio 2016

**Correspondencia**
Dra. Martha Alvarado Ibarra
normoblasto@gmail.com

**Este artículo debe citarse como**
Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Amador-Pérez AO y col. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex. 2016 octubre;17(4):268-286.

Revista de Hematología

Rev Hematol Mex. 2016 October;17(4):268-286.

# Primary immune thrombocytopenia. Hematologist consensus 2016. ISSSTE.

Alvarado-Ibarra M[1], Aguilar-Andrade C[1], Álvarez-Vera JL[1], Amador-Pérez AO[1], Anaya-Cuéllar I[2], Añorve-Hernández E[3], Báez-Islas PE[1], Bates-Martín RA[1], Cervantes-Sánchez I[1], Choque-Condori DI[1], Cortés-Sánchez E[1], García-Camacho AS[1], García-Fernández L[4], Gómez-Rosas P[1], Grimaldo-Gómez FA[5], Guillén-Conde ON[1], Hernández-Ruiz E[6], Herrera-Olivares W[7], Leyto-Cruz F[3], Loera-Fragoso SJ[8], Martínez-Ramírez MA[9], Merino-Pasaye LE[1], Miranda-Madrazo MR[1], Mojica-Balceras L[1], Mujica-Martínez A[1], Paredes-Lozano EP[10], Pérez-Zúñiga JM[11], Pichardo-Cepín Y[1], Ramos-León EM[1], Reséndiz-Olea R[11], Rojas-Castillejos F[1], Ron-Guerrero CS[12], Saavedra-Hernández MA[1], Salazar-Ramírez O[13], Silva-Vera K[14], Vilchis-González P[1]

[1] Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.
[2] Hospital General Lázaro Cárdenas.
[3] Hospital Regional B Lic. Adolfo López Mateos.
[4] Hospital de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana.
[5] Instituto Nacional de Cancerología.
[6] Hospital Regional Presidente Juárez.
[7] Hospital Regional Puebla.
[8] Hospital Regional Dr. Santiago Ramón y Cajal.
[9] Hospital Regional de Alta Especialidad Veracruz.
[10] Hospital Regional B 1º de Octubre.
[11] Hospital Regional B Gral. Ignacio Zaragoza.
[12] Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, Tepic, Nayarit.
[13] Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro.
[14] Hospital General Tampico, Tamaulipas.

**Correspondence**
Dra. Martha Alvarado Ibarra
normoblasto@gmail.com

## Abstract

Often, the recommendations of foreign guidelines may be applied in Mexico, both by lack of resources such as cultural differences of doctors and patients, entrenched customs, different access to information, different conditions of food and housing, among other. Sometimes modifications can be made to the recommended schemes that reduce costs without losing therapeutic effectiveness. Since the emergence of evidence-based medicine in the 1980, the clinical practice guidelines have become increasingly important tools to set the standard for quality and patient care. The growing influence of the guidelines has attracted scrutiny progressive development of these methods, since they must disclose the advantages and limitations based on the available scientific evidence. Over the last two classification systems decades force recommendations they have evolved, becoming more sophisticated.

**KEYWORDS**: clinical practice guidelines; primary immune thrombocytopenia; hemosthatic platelet count; splenectomy

## ANTECEDENTES

Con frecuencia, las recomendaciones de las guías extranjeras no pueden aplicarse en México, tanto por carencia de recursos como por diferencias culturales de médicos y pacientes, costumbres arraigadas, distinto acceso a la información, diferentes condiciones de alimentación y vivienda, entre otras. En ocasiones pueden hacerse modificaciones a los esquemas recomendados, que reducen los gastos, pero sin perder la eficacia terapéutica.[1]

Desde la aparición de la Medicina basada en la evidencia, en el decenio de 1980, las guías de práctica clínica se han vuelto herramientas cada vez más importantes para marcar el estándar de calidad y atención de los pacientes. La creciente influencia de las directrices ha despertado un escrutinio progresivo de los métodos de elabora-

ción de éstas porque deben divulgar las ventajas y limitaciones con base en la evidencia científica disponible. A lo largo de los dos últimos decenios,[2] los sistemas de clasificación de la fuerza de las recomendaciones evolucionaron y cada vez son más complejos.

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una alteración autoinmunitaria adquirida, caracterizada por disminución en la cuenta plaquetaria menor de 100x10$^9$/L debido a la destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos o a la producción limitada de las mismas en los megacariocitos y ausencia de padecimiento desencadenante.[3] En términos clínicos, la enfermedad puede manifestar hemorragia de diversos grados[4] en ocasiones e incluso ser asintomática.[5]

La trombocitopenia inmunitaria primaria, antiguamente conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria, se clasifica de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad, la severidad de los síntomas y su causa (Cuadros 1 a 3).[6-9]

Se estima que la incidencia anual de la trombocitopenia inmunitaria, primaria de reciente diagnóstico es de 2 a 4 casos[5,10] en adultos y de 1.9 a 6.4 casos[9] en niños por cada 100,000 habitantes; mientras que la prevalencia de trombocitopenia inmunitaria primaria crónica en adultos es de 9.5 a 23 casos por cada 100,000 habitantes.[6] Existe predominio de la enfermedad en el sexo masculino en la población pediátrica, con inversión de esta relación en la

**Cuadro 1.** Clasificación de la trombocitopenia inmunitaria primaria por tiempo de diagnóstico[6]

| Definición | Tiempo | Criterios diagnósticos |
|---|---|---|
| Reciente | <3 meses | |
| Persistente | 3 a 12 meses | Pacientes que no alcancen remisión o no mantengan respuesta completa |
| Crónica | >12 meses | |

**Cuadro 2.** Clasificación de la trombocitopenia inmunitaria según su origen

| | |
|---|---|
| **Primaria** | Trombocitopenia imunitaria primaria, caracterizada por trombocitopenia aislada (<100,000/µL plaquetas) con ausencia de otras enfermedades que pueden asociarse con trombocitopenia |
| **Secundaria** | Son todas las formas de trombocitopenia mediadas en términos inmunológicos y cuyo factor está asociado con infecciones (dengue, chikungunya, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, VIH, *H. pylori*, etc.), enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico), neoplasias linfoproliferativas, así como las formas que no están mediadas en términos inmunológicos (hiperesplenismo, cirrosis, quimioterapias, fármacos, vacunas, embarazo, etc.) |

**Cuadro 3.** Clasificación por respuesta al tratamiento[6,10]

| Definición | Criterio diagnóstico |
|---|---|
| Respuesta parcial | Cuenta plaquetaria ≥50,000 y más de dos veces la cuenta basal determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia |
| Respuesta completa | Una cuenta plaquetaria ≥100,000 determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia |
| Sin respuesta | Cuenta plaquetaria <50,000 o incremento menor al doble de la cuenta basal, o con hemorragia |
| Pérdida de respuesta completa | Cuenta plaquetaria <100,000 medida en dos ocasiones con más de un día de intervalo, hemorragia o ambas |
| Pérdida de respuesta parcial | Cuenta plaquetaria <50,000 o hemorragia |
| Corticodependiente | Púrpura trombocitopénica inmunitaria en pacientes que tienen más de una recaída durante el primer año de tratamiento y requieren dosis repetidas o mantenidas de esteroides para conservar una cuenta plaquetaria >50,000 o para evitar hemorragias |
| Resistente | Es la falla o pérdida de la respuesta después de esplenectomía o necesidad de tratamiento para sostener una cuenta plaquetaria >30,000. Debe confirmarse excluyendo otras causas de trombocitopenia |

adolescencia hasta los 70 años, donde es más prevalente en mujeres.[11] El 20% de los pacientes, aproximadamente, no alcanza una cuenta plaquetaria hemostática después de esplenectomía o después del tratamiento de segunda línea; de manera adicional, de 10 a 20% de los pacientes con respuesta a la esplenectomía a la larga recaerá.[12] En México existen pocos datos epidemiológicos acerca de este padecimiento: la prevalencia estimada es de 9.5x100,000 en los periodos comprendidos de 2002 a 2005.[11,13] La ausencia de datos epidemiológicos en el país afecta la práctica del hematólogo en los diversos ámbitos de la especialidad.

## Fisiopatología de la enfermedad

En un sentido amplio, la trombocitopenia inmunitaria primaria es el resultado de la destrucción anormal de plaquetas por el sistema histiomonocítico. Aunque es el principal mecanismo, también se ha observado que la maduración de los megacariocitos es anormal y la formación de plaquetas deficiente, debido a que existen anticuerpos dirigidos a los megacariocitos; así, se crea un desequilibrio en la destrucción y la falta de producción de plaquetas. Lo anterior se demostró cuando se puso en contacto plasma de pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria y megacariocitos cultivados *in vitro*: *se* encontró de 26 a 95% de disminución en la producción plaquetaria, además de menor proliferación y maduración de los megacariocitos.[14]

La patogénesis de esta enfermedad no es del todo conocida, pero se sabe que la trombocitopenia es inducida por la formación de anticuerpos IgG (40%) producidos por las células B de los pacientes contra los antígenos plaquetarios (GPIIb/IIIa, GPIb/IX), lo que desencadena disminución de la vida media de las plaquetas y de la producción en la médula ósea.[15]

La evidencia actual en cuanto a la destrucción plaquetaria se resume de la siguiente manera: *1)* en personas sanas, la infusión de sangre de pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria genera trombocitopenia; *2)* la supervivencia plaquetaria con radioisótopos está disminuida en pacientes con esta enfermedad; *3)* hay evidencia de incremento en la fagocitosis plaquetaria y *4)* existen células T citotóxicas que inducen lisis en plaquetas autólogas.

En cuanto a la falta de producción plaquetaria, la evidencia se basa en: *1)* daño morfológico de los megacariocitos; *2)* en la mayoría de los pacientes, el recambio de las plaquetas está disminuido; *3) in vitro* puede observarse inhibición de la producción de plaquetas en los megacariocitos y *4)* la cuenta de plaquetas aumenta cuando se prescriben sustitutos de la trombopoyetina. Además, se conoce una deficiencia funcional de la trombopoyetina endógena en la trombocitopenia inmunitaria primaria que contribuye a la aparición de la trombocitopenia.[14]

El efecto genético reportado en esta afección es de 30 a 50%, pero éste no es suficiente, pues se requiere el entorno a través de dos mecanismos principales: la ampliación de la autoinmunidad y la pérdida de la tolerancia.[16] Además, los factores hormonales (endógenos, ingeridos a través de alimentos, anticonceptivos orales, entre otros) juegan un papel importante debido a la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunitarias en mujeres.

Investigaciones recientes indican que las células T reguladoras están implicadas en la fisiopatología de la trombocitopenia inmunitaria. La patogénesis de esta afección puede originarse por causas subyacentes, llamadas trombocitopenias inmunitarias secundarias, o por otras, en las que no hay ninguna causa demostrable, referidas como primarias.[16]

Las trombocitopenias inmunitarias están asociadas con frecuencia con eventos desencadenantes, como pueden ser infecciones bacterianas y virales (por ejemplo: *H. pylori*, herpes zoster, dengue, hepatitis C, virus de Epstein-Barr, de la inmunodeficiencia humana o citomegalovirus) producidas por mimetismos moleculares o productos bacterianos (lipopolisacáridos) que pueden atacar la superficie de las plaquetas y generar fagocitosis de las mismas.[17]

La púrpura trombocitopénica inmunitaria en niños por lo general inicia aunada a un proceso viral, procesos inmunológicos o neoplasias, entre otros, a diferencia del adulto mayor, en el que intervienen otras causas, en primer lugar neoplasias, procesos inmunológicos y, por último, procesos infecciosos. En el adulto joven las causas llegan a ser variables, aunque prevalecen las inmunológicas e infecciosas (Figura 1).[18]

## Cuadro clínico

El cuadro clínico es variable e incluye pacientes asintomáticos y los que cursan con hemorragia de diferentes grados de intensidad. La existencia de hemorragia en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria se estima en 0.5% en niños y 1.5% en adultos. Aunque existe variabilidad significativa de hemorragia en los pacientes con conteos plaquetarios similares, las manifestaciones hemorrágicas graves son poco frecuentes con conteos plaquetarios >30x10$^9$/L y ocurren en casos con plaquetas <10x10$^9$/L. El riesgo de hemorragia en estos pacientes 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. El riesgo de hemorragia fatal es alto en pacientes de edad avanzada con trombocitopenia grave y persistente (plaquetas <20x10$^9$/L).[7]

La manifestación clínica más común es la hemorragia mucocutánea, manifestada por petequias (púrpura seca), seguida de púrpura húmeda (predictor de hemorragia más grave), epistaxis, menorragia o hemorragia gastrointestinal. La hemorragia en el sistema nervioso central es la complicación más temida; sin embargo, su

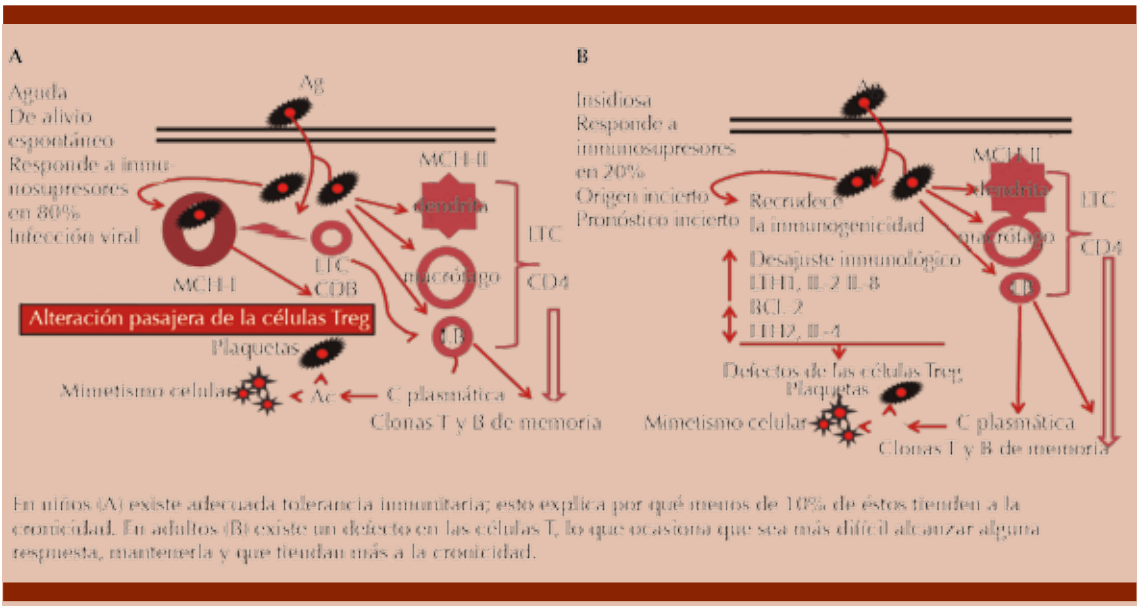


**Figura 1**. Fisiopatología comparativa entre niños (**A**) y adultos (**B**).[17]

frecuencia es baja.[19] La magnitud de la hemorragia debe evaluarse de acuerdo con la escala de sangrado de la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 4).

El examen físico en un paciente con trombocitopenia inmunitaria primaria se enfoca en la hemorragia, pues el resto de la exploración es normal. La existencia de linfadenopatía o esplenomegalia puede sugerir infecciones o enfermedad linfoproliferativa.

Aunque la manifestación principal es la hemorragia, estudios epidemiológicos sugieren una asociación de la enfermedad con trombosis (razón de momios 1.5-2), con incidencia de incluso 8% de tromboembolia pulmonar.[21] Además, las alteraciones esqueléticas, renales y neurológicas sugieren una causa familiar de trombocitopenia. La fatiga es un síntoma común que ocurre en más de 20% de niños y más de 40% de adultos y suele correlacionarse con cuenta de plaquetas <100x10$^9$/L.[19]

## Abordaje diagnóstico

No existe un único examen que pueda establecer el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria-púrpura trombocitopénica inmunitaria, por lo que éste se establece por exclusión, con base en los antecedentes clínicos cuidadosos, examen físico minucioso y revisión del frotis de sangre periférica. Esto último es especialmente importante para descartar pseudotrombocitopenia (por anticuerpos de aglutinación dependientes de ácido etilendiaminotetraacético, EDTA), además de eliminar cualquier artificio dependiente de equipos automatizados, anemia hemolítica microangiopática o anormalidades sugerentes de otras enfermedades.[10]

**Cuadro 4.** Clasificación por grado de severidad[20]

| | |
|---|---|
| Grado I | Hemorragia menor: petequias escasas (≤100 total) o ≤5 equimosis >3 cm, sin hemorragia en las mucosas |
| Grado II | Hemorragia leve: petequias abundantes (>100), >5 equimosis o ambas, >3 cm sin hemorragia en las mucosas |
| Grado III | Hemorragia moderada de las mucosas: afecta la calidad de vida |
| Grado IV | Hemorragia de las mucosas que pone en riesgo la vida o sospecha de hemorragia interna |

### *Evaluación básica inicial*

El examen de la médula ósea no debe realizarse de manera rutinaria, especialmente en pacientes menores de 60 años. Su utilidad radica en la exclusión de las causas secundarias, sobre todo en los pacientes con manifestación atípica, como anemia inexplicable, linfadenopatía o esplenomegalia, falla del tratamiento de primera línea o necesidad de realizar esplenectomía. El número de megacariocitos habitualmente es normal o está incrementado y no debe reportar cambios displásicos. El examen de la médula ósea debe realizarse junto con biopsia de hueso y citogenética.[22]

La detección de *H. pylori*, idealmente con la prueba de aliento o antígeno fecal, debe considerarse en adultos con manifestación típica;[23,24] asimismo, deben descartarse otras causas infecciosas, porque en el caso de infecciones virales por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o virus de hepatitis C, el cuadro puede ser, en términos clínicos, indistinguible de trombocitopenia inmunitaria primaria.[25,26] Por ello se recomienda la evaluación serológica de rutina, independientemente de los factores de riesgo documentados, porque el control de estas infecciones puede resultar en la remisión hematológica completa. Otro estudio que debe contemplarse en las pruebas iniciales es la determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), en especial en población pediátrica con trombocitopenia inmunitaria primaria persistente crónica, puesto que concentraciones bajas pueden sugerir

inmunodeficiencias primarias o deficiencias selectivas.[27]

La prueba de antiglobulina directa (Coombs), cuyo significado clínico en la trombocitopenia inmunitaria primaria permanece incierto, debe contemplarse en el contexto de anemia asociada con reticulocitosis para descartar trombocitopenia asociada con causa inmunitaria secundaria, cuya incidencia puede ser incluso de 4%. La determinación del grupo sanguíneo Rh debe realizarse en los pacientes con tratamiento con inmunoglobulina anti-D.[27]

Algunos estudios de gabinete sugeridos para descartar causas secundarias de trombocitopenia son ultrasonido abdominal, gammagrama esplénico (búsqueda de bazo accesorio residual) y tomografía.

### *Estudios potencialmente útiles*

Los anticuerpos antiplaquetarios se reportan en 40% de los casos; la positividad puede deberse tanto a causas inmunitarias como no inmunitarias. Debido a que la sensibilidad y especificidad es baja (44 y 75%, respectivamente) y con bajo valor predictivo positivo, no recomendamos su realización rutinaria, pues su ausencia no descarta padecer trombocitopenia inmunitaria primaria.[7,28] Aunque la determinación de otros anticuerpos, como antifosfolipídicos, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, antitiroideos y antinucleares no se realiza de manera rutinaria, recomendamos su búsqueda en población con alta incidencia de enfermedad reumatológica, por la relación con trombocitopenia inmunitaria secundaria. El Cuadro 5 resume el abordaje diagnóstico recomendado.

## Tratamiento de primera línea

Debido a las opciones actuales de tratamiento en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria, éste debe ser individualizado en cada caso: algunos no requieren ningún tipo de tratamiento, otros tienen remisión espontánea o responden al tratamiento de primera línea con glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o ambos y otros siguen padeciendo trombocitopenia, hemorragias graves o ambas, por lo que requieren tratamiento adicional.[3,29]

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria es proporcionar un recuento de plaquetas que dé seguridad para controlar o evitar manifestaciones hemorrágicas importantes (cuenta plaquetaria hemostática) e inducir la remisión de la enfermedad (más de 100,000 plaquetas/μL); además, debe tomarse en cuenta la toxicidad y el costo económico del tratamiento.[3,7,30]

La indicación del tratamiento se establece de acuerdo con el recuento plaquetario y la existencia de hemorragia (Cuadro 6).

El tratamiento de primera línea es con corticoesteroides (Figura 2), que logran respuesta de 70 a 80% a partir de la cuarta semana e incluso antes, en algunos pacientes, principalmente pediátricos.[10] Los corticoesteroides son baratos y el aumento del recuento plaquetario ocurre de manera rápida, de 5 a 7 días en 75% de los pacientes; sin embargo, las respuestas a largo plazo en adultos se observan únicamente en 25% de los pacientes. Los efectos secundarios, como descontrol metabólico e hipertensión, son muy comunes y tienen el potencial de ser graves. En la actualidad, los corticoesteroides disponibles incluyen prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona. La prednisona se ha prescrito principalmente como tratamiento de primera línea, en lugar de dexametasona, pero estudios recientes de esta última sugieren que las tasas de respuesta son más altas y la remisión prolongada es más frecuente[31] (Cuadro 7).

**Cuadro 5**. Abordaje diagnóstico

| Evaluación básica | Pruebas de utilidad potencial* | Pruebas de beneficio incierto |
|---|---|---|
| Historia clínica | Anticuerpos antifosfolipídicos | Anticuerpos antiplaquetarios |
| Exploración física | Anticuerpos antitiroideos | Concentraciones de trombopoyetina |
| Biometría hemática con reticulocitos | Anticuerpos antinucleares | Tiempo de sangrado |
| Frotis de la sangre periférica | Reacción en cadena de la polimerasa para parvovirus y citomegalovirus | Vida media plaquetaria |
| Medición de inmunoglobulinas | Prueba de embarazo | Complemento |
| Aspirado de médula ósea en pacientes seleccionados⁺ | | |
| Grupo y Rh | | |
| Prueba directa de antiglobulina | | |
| Virus de la inmunodeficiencia humana | | |
| Virus de la hepatitis C | | |
| Perfil TORCH | | |
| Otros virus⁺⁺ | | |
| *Helicobacter pylori* | | |

* No recomendadas de manera inicial. ⁺Mayores de 60 años. ⁺⁺ De acuerdo con las zonas endémicas.

**Cuadro 6**. Estrategia de tratamiento de acuerdo con la cuenta plaquetaria

| Recuento plaquetario | Indicación |
|---|---|
| ≥50,000 | No tratar e individualizar (estilo de vida-comorbilidades) |
| <50,000 | Tratar aun en pacientes asintomáticos |

La trombocitopenia inmunitaria primaria con manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico, por lo general, afecta a adultos mayores debido a la existencia de comorbilidades y a pacientes que tienen cuenta plaquetaria menor de 50,000/µL. En esos casos es recomendable la hospitalización, una vez que se hayan diagnosticado. También es importante la vigilancia estrecha de este tipo de pacientes para detectar de manera oportuna cualquier circunstancia adversa. Mantener una cuenta plaquetaria superior a 50,000/µL y hasta de 400,000/µL reduce el riesgo de hemorragias, además de incrementar la calidad de vida del paciente.[33]

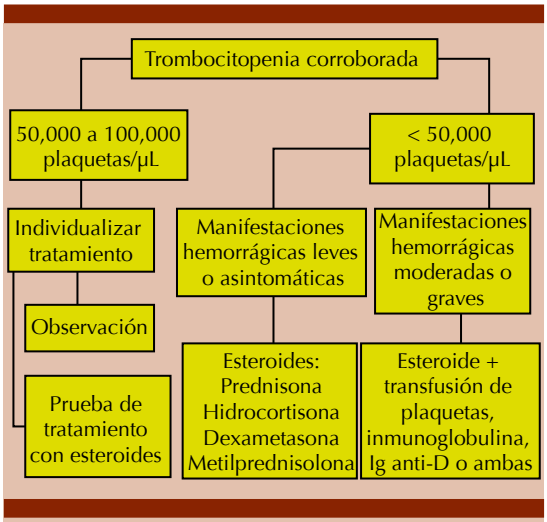


**Figura 2**. Algoritmo de tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria.

## Tratamiento de segunda línea en pacientes crónicos, resistentes y persistentes

En aproximadamente 20 a 25% de los pacientes adultos y en menos de 20% de los pacientes

**Cuadro 7**. Tratamiento del paciente adulto con trombocitopenia inmunitaria primaria sin manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico o con manifestaciones leves y cifra de plaquetas menor a 50,000/µL

| Medicamento | Dosis | Porcentaje de respuesta |
|---|---|---|
| Prednisona | 1 a 2 mg/kg/28 días | 58 a 66% (a 6 meses) |
| Dexametasona | 40 mg/día/4 días | 60 a 90 % (a 6 meses) |
| Hidrocortisona*[18] | 10 mg/kg en infusión de 24 horas | - |
| Metilprednisolona | 1 g/día/3 días | 40% (a 12 meses) |
| Agregar inmunoglobulina** | 1 g/kg/día/1 a 3 días | 50 a 80% |
| Eltrombopag*** | 25-75 mg vía oral, diariamente | Respuesta de plaquetas >50 x $10^9$/L sobre el día 43 del estudio; 70% al recibir 50 mg; 81% al recibir 75 mg |
| o Romiplostim*** | 1-10 µg/kg/subcutáneo/semana | No esplenectomizados: 89%; esplenectomizados: 79% |

* Prescribir en caso de hemorragia severa. En cuanto se controle la hemorragia principal y la vía oral esté disponible, pasar a prednisona 2 mg/kg/día.
** En pacientes con manifestaciones hemorrágicas mayores, considerar transfusión de plaquetas de aféresis (precedida de esteroide o gammaglobulina).
*** En el caso de comorbilidades asociadas con alto riesgo de hemorragia y contraindicación absoluta para prescripción de esteroides, considerar administrar como tratamiento de salvamento agonistas de trombopoyetina.[32]
Debe valorarse la prescripción de agonistas del receptor de trombopoyetina como puente en la esplenectomía; también se prescriben como segunda línea de tratamiento.

pediátricos con trombocitopenia inmunitaria primaria no se logran respuestas satisfactorias después del tratamiento de primera línea. Una proporción considerable de estos pacientes no reporta evidencia de sangrado y su calidad de vida no está limitada; sin embargo, algunos de ellos llegan a tener manifestaciones de sangrado que en ocasiones son de riesgo elevado.[8,10,19,34]

La decisión de administrar un tratamiento de segunda línea no depende del conteo plaquetario, sino del contexto de cada paciente en relación con el riesgo hemorrágico por comorbilidades, edad, estilo de vida, procedimientos, entre otros.[27]

Desde 2010, la Asociación Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés), así como la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y otros grupos de estudio definieron a la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica como una entidad que tiene un periodo de evolución mayor a 12 meses y que no alcanza respuesta o tiene pérdida de la misma.[7] En estos pacientes, catalogados en términos clínicos como crónicos, deben evaluarse las causas de trombocitopenia, por lo que es indispensable realizar otros estudios complementarios para definir si se trata de una trombocitopenia inmunitaria primaria o secundaria.[22] En esta etapa de la evaluación del paciente con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica se recomiendan estudios como historia clínica, exploración física, biometría hemática y revisión del frotis de sangre periférica; además de estudios específicos, como aspirado de médula ósea, perfil de anticuerpos antifosfolipídicos, examen de la hormona estimulante de la tiroides y anticuerpos antitiroideos, reacción en cadena de la polimerasa para citomegalovirus y parvovirus, prueba de embarazo

y anticuerpo antinuclear.[10] El reto es determinar el tratamiento más adecuado, considerando que no todos los pacientes con trombocitopenia crónica requieren tratamiento específico, por lo que éste debe individualizarse teniendo en cuenta la cifra de plaquetas, los síntomas y las comorbilidades.[27,33]

La esplenectomía se recomienda como segunda línea de tratamiento (Figura 3) al considerarse con mayor tasa de respuesta (80%) y duración (66%); sin embargo, aproximadamente 14% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria no responden a la esplenectomía y 20% de los que sí responden en un inicio experimentan una recaída posterior. La esplenectomía se define como la extirpación parcial o total del bazo, que puede realizarse por abordaje convencional o mediante procedimiento laparoscópico. La esplenectomía se asocia con complicaciones infecciosas, trombóticas y posoperatorias, por lo que se recomienda inmunización previa al procedimiento para evitar incremento en el riesgo de septicemia y mortalidad, además de profilaxis antitrombótica y posibles complicaciones posoperatorias, aunque el riesgo acumulado de sepsis en pacientes esplenectomizados es de 11% *vs* 10% en pacientes no esplenectomizados.[35] No está recomendada en pacientes que tengan menos de seis meses de evolución desde el diagnóstico, con posibles contraindicaciones (comorbilidades que incrementen el riesgo, adultos mayores de acuerdo con su condición física, exposición a malaria, babesia o ambas, inmunodeficiencia y trombocitopenia secundaria) o en los que decidan no aceptarla. En pacientes que serán esplenectomizados deben tomarse las medidas correspondientes (Cuadro 8). En pacientes que no son aptos para someterse a esplenectomía o son resistentes a la misma deben considerarse otras opciones,[37] como las que se describen en el Cuadro 9.

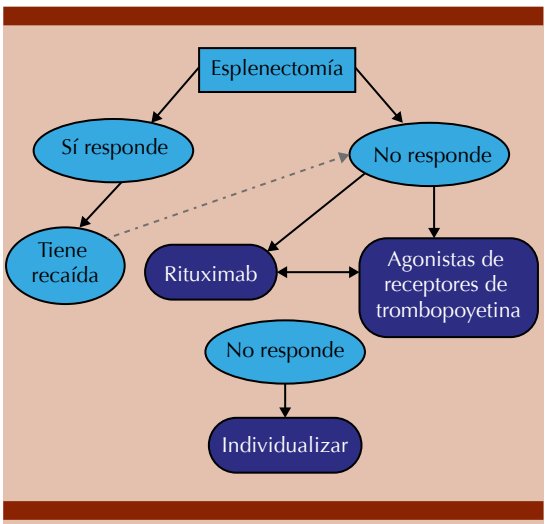


**Figura 3.** Algoritmo posterior al tratamiento con esplenectomía como segunda línea o en pacientes crónicos o resistentes.

Los agonistas del receptor de trombopoyetina estimulan la producción de plaquetas sin que se produzcan anticuerpos antitrombopoyetina autorreactivos y están recomendados en pacientes que después de la esplenectomía o con cronicidad de la enfermedad continúan con un cuadro de trombocitopenia persistente y grave, así como en pacientes que tienen contraindicada la esplenectomía y los que son aptos para recibir la segunda línea de tratamiento y no desean o tienen contraindicación para ser esplenectomizados.[39] La respuesta de los pacientes con agonistas de receptores de trombopoyetina llega a ser de 80%[31] y recientemente también se ha demostrado su eficacia en pacientes pediátricos. Uno de estos agonistas del receptor de trombopoyetina es eltrombopag, aprobado en 2015 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos[6] en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes pediátricos de un año y mayores con trombocitopenia inmunitaria primaria que han tenido respuesta insuficiente a los corticoesteroides, inmunoglobulinas o a la esplenectomía.

En el estudio PETIT (*Pediatric patients with thrombocytopenia from ITP*), cuyo objetivo primario

**Cuadro 8.** Recomendaciones antes y después de la esplenectomía (modificado de la referencia 35)

| Esplenectomía | Medidas a considerar |
|---|---|
| **Antes** | |
| Educación al paciente respecto al riesgo de sepsis | Administración temprana del tratamiento antibiótico oral que cubre *S. pneumoniae* y *H. influenzae,* en caso de fiebre (amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima o levofloxacino) y acudir al hospital para evaluación de la prescripción de antibióticos por vía intravenosa |
| Vacunación | La vacunación contra *S. pneumoniae*, meningocócica y *H. influenzae* tipo b, idealmente al menos 14 días antes de la esplenectomía programada |
| Aumento de la cuenta plaquetaria | Elevación de las plaquetas a 50 x $10^9$/L con esteroides o Ig IV, trombopoyetinas u otro tratamiento[36] * |
| **Después** | |
| Antibióticos | Profilaxis antibiótica hasta que el riesgo de infección disminuya |
| Tromboprofilaxis | Movilización temprana, buena hidratación e inicio temprano de administración de anticoagulantes profilácticos |
| Otros tratamientos | Reducción gradual de los esteroides y suspensión de trombopoyetinas (con la condición de que los recuentos plaquetarios sean buenos) |
| Revacunación | Vacunación contra *S. pneumoniae* cada cinco años y vacuna anual contra la gripa |
| Seguimiento regular | A los pacientes que respondieron se les solicitará un recuento de plaquetas cada tres meses, durante un año, y posteriormente cada año |

* La elección del tratamiento preoperatorio para incrementar el número de plaquetas (tratamiento puente) estará basada en la respuesta previa a las modalidades terapéuticas.

de eficacia fue alcanzar recuentos de plaquetas mayores o iguales a 50x$10^9$/L al menos una vez, entre los días 8 y 43 del periodo aleatorizado del estudio, los pacientes se estratificaron por grupo de edad (1-5 años, 6-11 años y 12-17 años) y 67 pacientes se aleatorizaron (2:1) para recibir eltrombopag o placebo durante siete semanas. Los resultados mostraron que 28 de los pacientes que recibieron eltrombopag, en comparación con siete pacientes que recibieron placebo, lograron el objetivo primario (62 *vs* 32%, p=0.011). Con esto se concluyó que eltrombopag puede ser efectivo al incrementar el recuento plaquetario en niños con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica y persistente. La prescripción de los agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes mayores de 65 años debe aprobarse únicamente si no existe evidencia de comorbilidades que aumenten el riesgo trombótico.[40]

Algunas publicaciones reportan la prescripción de rituximab en la trombocitopenia inmunitaria primaria, que sugiere una tasa de respuesta de 60% con aproximadamente 40% de respuesta completa, que generalmente ocurren de 2 a 8 semanas y duran dos meses y en pacientes con respuesta parcial hasta cinco años o más en 15 a 20% de los pacientes tratados. La mayoría de los pacientes respondería a un segundo tratamiento y deben considerarse algunas contraindicaciones, como infección activa por virus de la hepatitis B o C.

La remisión espontánea ocurre en 10% de los pacientes. Hasta en 10% de los casos en los que se suspende la administración de análogos de trombopoyetina, la caída en el recuento plaquetario será incluso por debajo de la basal. Existen reportes de remisión sostenida[41,42] (definida como la obtención de una respuesta completa por seis meses o más) en pacientes que suspendieron el tratamiento con análogos del receptor de trombopoyetina.[43] En la Figura 3 se describen los criterios de respuesta en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria.

## Trombocitopenia inmunitaria primaria en el embarazo

Esta afección se considera existente en el embarazo cuando hay una cuenta menor de 100x$10^9$/L y el papel del hematólogo es buscar la causa,

Revista de Hematología

**Cuadro 9**. Medicamentos en el tratamiento de segunda línea de trombocitopenia inmunitaria primaria en evolución crónica

| Medicamento | Dosis | Duración del tratamiento | Tasa de respuesta global |
|---|---|---|---|
| **Agonistas del receptor de la trombopoyetina** | | | |
| Eltrombopag | 25 a 75 mg, vía oral, cada 24 h | Hasta alcanzar un conteo plaquetario de 50,000/µL o más | 70-81% |
| Romiplostim | 10 µg/kg,vía subcutánea, cada siete días | Hasta obtener respuesta sostenida con conteo plaquetario mayor a 50,000/µL | 79% |
| **Inmunosupresores** | | | |
| Azatioprina | 1 a 2 mg/kg/día o 150 a 300 mg/día, vía oral | De 3 a 6 meses | 66% |
| Danazol | 400-800 mg vía oral al día | De 3 a 6 meses | 67% |
| Ciclosporina A | 5 mg/kg/día, por seis días, y después 2.5 a 3 mg/kg/día, vía oral, manteniendo concentraciones séricas adecuadas | 6 meses | 50-80% |
| Micofenolato de mofetilo | 1 g/12 horas, vía oral | 8-16 semanas[38] | 75% |
| Inmunoglobulina G intravenosa | 1 g/kg/día, por dos días y después 400 mg/kg/día, por cinco días, vía intravenosa | 1 ciclo; sólo en pacientes con sangrado que ponga en riesgo la vida o en embarazadas con trombocitopenia grave | 80% |
| **Anticuerpos monoclonales** | | | |
| Rituximab | 375 mg/m$^2$ por semana, vía subcutánea | Por cuatro semanas | 60% |
| **Citotóxicos combinados** | | | |
| Ciclofosfamida | 0.3 a 1g/3 dosis cada 3-4 semanas, vía intravenosa | Hasta alcanzar un conteo plaquetario de 50,000/µL | 24-85% |
| Vincristina | 2 mg/dosis máxima cada siete días, vía intravenosa | Hasta respuesta sostenida | 10-75% |

así como establecer el riesgo para la madre y el producto; debe definirse si la trombocitopenia está asociada con el embarazo (Cuadro 10).[44]

En caso de reportar trombocitopenia inmunitaria primaria se recomienda mantener en vigilancia a la paciente durante el embarazo, si no existen sangrados y las plaquetas son mayores a 30x10$^9$/L. En caso contrario se recomienda administrar prednisona o inmunoglobulina intravenosa. La inmnoglobulina anti-D ha demostrado seguridad y eficacia en mujeres no esplenectomizadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. En caso de resistencia a esteroides o inmunoglobulina intravenosa se recomienda realizar la esplenectomía durante el primer y segundo trimestre de gestación.

El tratamiento para la resolución del embarazo mediante parto o cesárea será una decisión obstétrica y deberá administrarse prednisona al menos 10 días antes de la resolución del embarazo. La anestesia regional está indicada con plaquetas mayores a 80x10$^9$/L; en caso de no obtener más de 50x10$^9$/L deben transfundirse concentrados plaquetarios inmediatamente antes del procedimiento. Es recomendable vigilar al recién nacido al menos durante cinco días de

Cuadro 10. Causas de trombocitopenia en el embarazo

| Relacionadas con el embarazo | No relacionadas con el embarazo |
|---|---|
| Trombocitopenia gestacional* | Trombocitopenia inmunitaria primaria |
| Preeclampsia-eclampsia | Trombocitopenia inmunitaria secundaria |
| Síndrome HELLP | Infección viral |
| Hígado graso del embarazo | Enfermedades autoinmunitarias |
| | Anticuerpos antifosfolipídicos |
| | Microangiopatías trombóticas |
| | Púrpura trombocitopénica trombótica |
| | Síndrome hemolítico-urémico |
| | Coagulación intravascular diseminada |
| | Síndrome mielodisplásico, mielofibrosis |
| | Deficiencias nutricionales |
| | Drogas |
| | Enfermedad de Von Willebrand tipo IIB |
| | Trombocitopenia hereditaria |
| | Hiperesplenismo |

* Características: aparece entre el segundo y tercer trimestre. Representa de 70 a 80% de las trombocitopenias del embarazo. Las plaquetas generalmente son mayores de $70x10^9$/L. No requiere tratamiento y no se asocia con trombocitopenia en el neonato.

vida extrauterina.[44,45] No está contraindicada la lactancia materna.

## Trombocitopenia inmunitaria primaria en población pediátrica

### *Generalidades*

Es el padecimiento hematológico inmunitario más frecuente en población pediátrica; se caracteriza por trombocitopenia aislada con conteos plaquetarios menores a $10x10^9$/L y ocurre en ausencia de una causa identificable. De manera habitual es de corta duración, con recuperación espontánea a los seis meses en dos tercios de los casos y 90% de éstos se recupera a los 12 meses del diagnóstico. Los signos y síntomas pueden variar, desde asintomáticos o con mínimas manifestaciones cutáneas hasta episodios de sangrados severos, como hemorragia gastrointestinal, hemorragia extensa de la piel y las mucosas y hemorragia intracraneal, que incluso puede poner en riesgo la vida del paciente.[46,47]

Se estima una incidencia de 1.9 a 6.4 por cada 100,000 niños al año, con edades entre 1 y 10 años en 70% de los casos; la media de edad de manifestación es a los 5.7 años, sin predominio de género.[48]

Se creía anteriormente que la trombocitopenia inmunitaria primaria era causada por incremento en la destrucción plaquetaria, con una tasa que excedía la capacidad de producción compensatoria de la médula ósea; sin embargo, nuevos conocimientos han cuestionado este modelo y ofrecido evidencia de que la producción de plaquetas está disminuida en muchos pacientes.

En la mayor parte de los casos aparecen autoanticuerpos que aceleran la destrucción plaquetaria y pueden perjudicar su producción por los megacariocitos. Los efectos citotóxicos de los linfocitos T CD8 han mostrado ser causa de trombocitopenia en algunos casos, mediante daño en la megacariopoyesis. Las concentraciones de trombopoyetina pueden ser normales o ligeramente elevadas, lo que sugiere que la ausencia de la estimulación compensatoria de los megacariocitos puede perjudicar la producción de plaquetas.[49]

El primer antígeno identificado contra el que reaccionaban los anticuerpos en la trombocitopenia inmunitaria primaria fue la glicoproteína IIb/IIIa. Estudios posteriores identificaron anticuerpos contra las glicoproteínas Ib/IX, Ia/IIa, IV y V, entre otras; en la mayor parte de los casos existe la aparición de anticuerpos contra múltiples antígenos.

Se ha identificado propensión para la producción de autoanticuerpos contra plaquetas

en gemelos y algunas familias. El incremento en la prevalencia de los alelos HLA-DRw2 y DRB1*0410 en ciertas poblaciones étnicas se ha asociado con respuesta desfavorable y favorable a corticoesteroides, respectivamente, y el alelo HLA-DRB1*1501 se ha asociado con respuesta desfavorable a la esplenectomía; sin embargo, no se ha demostrado de manera consistente la asociación entre trombocitopenia inmunitaria y ciertos polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II.[50] Otro factor que se ha asociado con la trombocitopenia inmunitaria primaria son las vacunas, mismas que, se cree, generan autoanticuerpos mediante mimetismo molecular.[51]

### *Diagnóstico*

El diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria resulta de la exclusión de otros diagnósticos que puedan causar trombocitopenia, como enfermedades autoinmunitarias, colagenopatías, medicamentos o secundario a infecciones. En el abordaje inicial se requiere completar los siguientes puntos:

*Historia clínica completa*: descartar antecedentes familiares de trombocitopenia.

*Exploración física completa*. Búsqueda intencionada de evidencias de síndrome infiltrativo. Sólo 3% de los pacientes pediátricos tendrán síntomas significativos, como epistaxis severa o sangrado gastrointestinal. El sangrado grave es más frecuente en pacientes con plaquetas menores a $10x10^9$/L. La incidencia de hemorragia intracraneal en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria es de aproximadamente 0.1 a 0.5% y tiene como factores de riesgo, traumatismo de cráneo o administración concomitante de medicamentos que afectan la función plaquetaria.[20]

*Descartar anormalidades óseas en los miembros superiores*.

*Biometría hemática completa*: para observar afectación de una sola línea celular.

*Frotis de sangre periférica*: para descartar anomalías morfológicas que sugieran otro diagnóstico.

*Concentraciones de inmunoglobulinas*: para descartar inmunodeficiencia combinada severa, que en muchos casos aparece de manera inicial como trombocitopenia aislada.

*Estudio de aspirado de médula ósea*: ya no se considera un estudio inicial obligado. En 1989, Dubasky estableció que los pacientes con trombocitopenia aislada no requieren aspirado de médula ósea para descartar leucemia en un abordaje inicial.[52]

### *Clasificación (sin datos diferentes a lo descrito en el apartado de adultos)*

### *Tratamiento de primera línea*

En la mayor parte de los casos, la evolución favorable asociada con remisión espontánea incluso en 70%, en el primer año a partir del diagnóstico, permite establecer un tratamiento conservador con vigilancia. Para hacerlo se requiere que el paciente no tenga signos de hemorragia o que ésta sea menor (únicamente manifestación cutánea), que tenga acceso inmediato a una unidad hospitalaria, que cuente con redes de apoyo adecuadas y que exista la posibilidad de que permanezca en reposo.

En caso de requerir tratamiento por no cumplir con estas condiciones, las opciones de éste serán:[46,53]

*Corticoesteroides*: prednisona 2 mg/kg/día por dos semanas, con reducción paulatina en 21 días. Han mostrado tener efecto incluso en 75% de los pacientes, con tiempo de inicio de respuesta de 2-7 días; de los efectos adversos

más comunes, se han reportado alteraciones en la glucemia, cambios de humor, alteraciones gástricas e incremento de peso, entre otros.

*Inmunoglobulina intravenosa*: 0.8-1 g/kg/día vía intravenosa, dosis única. Ha mostrado efectividad incluso en 80% de los casos, con tiempo de inicio de respuesta de 1-3 días y como efectos adversos más frecuentes se han reportado fiebre, cefalea o enfermedad del suero.

*Inmunoglobulina anti-D*: recomendada únicamente en pacientes sin factores de riesgo de evento hemolítico severo, a dosis de 50-75 µg/kg, dosis única. Ha mostrado tener eficacia en 50 a 77% de los casos, con respuesta durante las primeras 24 horas incluso en 50% de los casos. De los efectos adversos encontramos: hemólisis, coagulación intravascular diseminada, cefalea, fiebre, escalofríos, entre otros.[54]

En situaciones que pongan en peligro algún órgano o la vida se recomienda tratamiento con bolos de metilprednisolona 30 mg/kg/día por tres dosis (dosis máxima de 1 g), junto con inmunoglobulina intravenosa y transfusión de plaquetas.

### *Tratamiento de segunda línea*

En los pacientes que no logran respuesta al tratamiento, tienen alguna enfermedad crónica, resistente o dependiente de tratamiento, se valorará la prescripción de tratamiento de segunda línea, de acuerdo con la severidad y existencia de sangrados, así como de la repercusión en su calidad de vida. El tratamiento se divide en seis grandes grupos y debe elegirse de acuerdo con las condiciones de cada paciente:

*Tratamiento inmunomodulador*: dosis seriadas de inmunoglobulina intravenosa: se administra la misma dosis que cuando es tratamiento inicial, únicamente con aplicaciones programadas.

*Anticuerpo monoclonal*: rituximab: 375 mg/m$^2$/semana por cuatro semanas.

Patel y colaboradores evaluaron la respuesta a rituximab a cinco años y encontraron respuesta positiva en 26% de los pacientes pediátricos a cinco años, con toxicidad mínima.[55,56]

Liang y colaboradores realizaron un estudio de revisión y reportaron que en 323 pacientes pediátricos ocurrió respuesta completa de 39%, mientras que 68% de los pacientes tuvo mediana de tiempo de respuesta de 12.8 meses con muy pocos eventos adversos.

*Tratamiento inmunosupresor*:[14] micofenolato de mofetilo: 600 mg/m$^2$SC/día, divididos en dos dosis; disponible por vía oral y parenteral. Afecta la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de manera no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa e impide la síntesis del ADN, ARN, proteínas y glucoproteínas necesarias para la proliferación del linfocito y la formación de moléculas de adhesión para la respuesta a un estímulo mitogénico o antigénico. Alcanza concentraciones máximas en el plasma en una a dos horas y su vida media es de 18 horas. Se elimina por orina y heces. Los eventos adversos más frecuentes incluyen hiperglucemia, derrame pleural, aumento del colesterol, leucopenia y anemia. En el embarazo, la categoría de riesgo es D.

*Azatioprina:* 2-2.5 mg/kg/día con ajustes según la evolución del paciente. Schiavotto y colaboradores reportan respuesta de 45% en pacientes resistentes.[57] Disponible para administración oral o intravenosa. Es un antimetabolito de la purina e inhibe la síntesis de ADN. Su concentración plasmática máxima se alcanza en dos horas y se elimina por la orina. Tiene varios eventos adversos, como: dolor abdominal, susceptibilidad a infecciones (virales de protozoarios y bacterianas), hipoplasia de la médula ósea, pancitopenia,

toxicidad hepática, mialgias, náusea y vómito. Puede asociarse con linfoma y neoplasias cutáneas. En el embarazo, la categoría de riesgo es D (puede prescribirse en condiciones críticas si no está disponible un medicamento más seguro).

*Ciclosporina A:* 5 mg/kg/día con ajustes según la evolución del paciente. Moskowitz y Gesundeheit reportaron series de casos de pacientes resistentes con respuesta a ciclosporina.[58,59] Está disponible para vía oral o parenteral. Suprime la respuesta inmunitaria porque inhibe la síntesis de IL-2, al impedir la activación del linfocito T CD4+. Su máxima concentración se alcanza de 2 a 3 horas, su absorción es variable y errática, por su baja solubilidad en medios acuosos e interacciones con otros fármacos; es difícil definir la equivalencia entre la dosis oral y la endovenosa; se elimina por bilis, materia fecal y menos de 10% lo hace por la orina. Sus eventos adversos son variados y frecuentes: hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hipertricosis, hipertrofia gingival, hepatotoxicidad y tremor, entre otros. En el embarazo, la categoría de riesgo es C.

*Dexametasona:* 0.6 mg/kg/día por cuatro días, cada cuatro semanas, por seis ciclos. Generali y Cada reportan respuesta entre 25 y 84% de los casos.[60]

*Agentes estimulantes*:[14] danazol: 10 mg/kg/día con ajustes según la evolución del paciente. Wineblatt y colaboradores realizaron un estudio de 10 pacientes dependientes de esteroides o resistentes, de los que nueve tuvieron excelente respuesta, cinco de éstos lograron la remisión completa, sin eventos adversos importantes.[61,62]

Schiavotto y colaboradores reportan respuesta de 56% en pacientes resistentes. Su administración es oral; es un esteroide sintético derivado de la etiniltestosterona con propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas. De manera paralela, danazol reduce de manera significativa las concentraciones de IgG, IgM e IgA, así como los anticuerpos antifosfolipídicos y anti-IgG. Su máxima concentración plasmática se obtiene en dos horas; se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina y por materia fecal. Sus efectos adversos son: hipertensión arterial, depresión, hirsutismo, acné y cambios menstruales. Está contraindicado en el embarazo, con una categoría de riesgo X (no prescribirlo; el riesgo es mayor al beneficio potencial); se han reportado casos de ictericia colestática, peliosis hepática y adenoma hepático benigno.

*Agentes citotóxicos*:[14] vincristina: 1.5 mg/m$^2$SC/semana; se administra por vía endovenosa. Actúa como los demás alcaloides de la vinca al interferir con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase, interrumpiendo el ciclo celular. Igual que la ciclofosfamida, es un medicamento de prescripción habitual en quimioterapia. Su vida media es de hasta 155 horas; se elimina por materia fecal y por orina (80 y 20%, respectivamente). Sus efectos adversos más frecuentes son: alopecia, neuropatía (constipación, íleo paralítico) y mielosupresión, con sus implicaciones. En el embarazo, la categoría de riesgo es D.

*Análogos de la trombopoyetina*: eltrombopag: en pacientes de 1 a 5 años, 25 mg/día vía oral; en pacientes de más de seis años: 50 mg/día. El ajuste se realiza de acuerdo con el recuento plaquetario, con dosis máxima de 75 mg/día.[63]

A inicios de 2016 recibió autorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, luego de los estudios PETIT y PETIT2, en los que se demostró su eficacia, así como la baja existencia de efectos adversos. Entre las precauciones en su prescripción está la manifestación de fibrosis medular, que se reportó en menos de 2% de los casos en el estudio EXTEND, por lo que no se requiere vigilancia de la misma. Romiplostim no está aprobado en niños.

*Tratamiento de tercera línea*

La esplenectomía es la última opción y deberá postergarse el mayor tiempo posible, aunque podría considerarse en situaciones de extrema urgencia, con riesgo vital inmediato o trombocitopenia inmunitaria primaria crónica, sin respuesta sintomática, que ha recibido tratamientos de primera y segunda línea, sin remisión clínica y que requiere hospitalizaciones recurrentes por sangrados.

No debería realizarse antes de los cinco años de edad, por el riesgo mayor de sepsis. El paciente debe recibir vacunación contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*. El procedimiento debe realizarse de preferencia por vía laparoscópica y en un centro hospitalario con gran experiencia. Se describe una tasa de respuesta de incluso 80%.

## REFERENCIAS


1. 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;90:494-500. doi:10.1111/ejh.12102.
2. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Annu Rev Med 2005;56:425-442. doi:10.1146/annurev.med.56.082103.104644.
3. 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;113:2386-2393. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.
4. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. Blood 2011;118:28-36. doi:10.1182/blood-2010-10-313908.
5. Keating GM. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. Drugs 2012;72:415-435. doi:10.2165/11208260-000000000-00000.
6. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol 2009;83:83-89. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x.
7. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. Autoimmun Rev 2014;13:577-583. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.026.
8. Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015;41:395-404. doi:10.1055/s-0034-1544001.
9. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Br J Haematol 2009;145:235-244. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.
10. Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas y col. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia. Med Clin (Barc) 2012;138:261.
11. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. Blood 1984;64:1179-1183.
12. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. Eur J Haematol Suppl 2009;82:8-12. doi:10.1111/j.1600-0609.2008.01207.x.
13. George JN, Vesely SK, Woolf SH. Conflicts of interest and clinical recommendations: comparison of two concurrent clinical practice guidelines for primary immune thrombocytopenia developed by different methods. Am J Med Qual 2014;29:53-60. doi:10.1177/1062860613481618.
14. Lopez MA, Alvarado M, Medina L. Trombocitopenia inmune primaria diagnostico y tratamiento. 2015 ed. Española EA, 2015.
15. Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. Br J Haematol 2011;152(1):52-60. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08412.x.
16. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. Cell damage and autoimmunity: a critical appraisal. J Autoimmun 2008;30:5-11. doi:10.1016/j.jaut.2007.11.009.
17. Ron-Guerrero CS. Diferencias clínicas de la trombocitopenia inmunitaria entre los niños y los adultos: posible explicación patogénica. Rev Hematol Mex 2014;15:142-147.
18. López MA, Medina L, Alvarado M, Álvarez JL. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Experiencia en un solo hospital. Medicina Interna de México 2015;31:3-12.
19. Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply. J Thromb Haemost 2015;13:1522-1523. doi:10.1111/jth.13019.
20. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-186. doi:10.1182/blood-2009-06-225565.
21. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, Newland A, Provan D. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-

analysis. Eur J Haematol 2016;97:321-330. doi:10.1111/ejh.12777.

22. Fierro A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. Pediatr integral 2012;XVI:399-412.
23. Arnold DM, Stasi R. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy result in a platelet count improvement in adults with immune thrombocytopenic purpura regardless of *H pylori* infection? ASH evidence-based review 2008. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:31-32. doi:10.1182/asheducation-2008.1.31.
24. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113:1231-1240. doi:10.1182/blood-2008-07-167155.
25. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:212-218. doi:10.1182/asheducation-2008.1.212.
26. Nakajima H, Takagi H, Yamazaki Y, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with hepatitis C virus infection. Hepatogastroenterology 2005;52:1197-1200.
27. Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015;32:875-887. doi:10.1007/s12325-015-0251-z.
28. Parrondo J. Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina. Farm Hosp 2013;37:1-10. doi:10.7399/FH.2013.37.3.526.
29. Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. Drugs 2011;71:1333-1353. doi:10.2165/11207390-000000000-00000.
30. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. Eur J Haematol 2013;91:423-436. doi:10.1111/ejh.12181.
31. Sanz M. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. Int J Gen Med 2010;3:305-307. doi:10.2147/IJGM.S4722.
32. Lozano ML, Revilla N, González-López TJ, et al. Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. Ann Hematol 2016;95:1089-1098. doi:10.1007/s00277-016-2665-3.
33. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 2011;377:393-402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
34. Garzon AM, Mitchell WB. Use of thrombopoietin receptor agonists in childhood immune thrombocytopenia. Front Pediatr 2015;3:163-165. doi:10.3389/fped.2015.00070.
35. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood 2012;120:960-969. doi:10.1182/blood-2011-12-309153.
36. De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, et al. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. Acta Haematol 2010;123:96-109. doi:10.1159/000268855.
37. Marquínez-Alonso I, Escudero-Vilaplana V, Pernía S, Beléndez Bieler C, et al. The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital. J Clin Pharm Ther 2014;39:376-382. doi:10.1111/jcpt.12156.
38. Zhang WG, Ji L, Cao XM, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Pharmacol Sin 2005;26:598-602. doi:10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x.
39. Basciano PA, Bussel JB. Thrombopoietin-receptor agonists. Current Opinion in Hematology 2012;19:392-398. doi:10.1097/MOH.0b013e328356e909.
40. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood 2013;121:537-545. doi:10.1182/blood-2012-04-425512.
41. Vlachaki E, Papageorgiou V, Klonizakis F, et al. Total remission of severe immune thrombocytopenia after short term treatment with romiplostim. Hematol Rep 2011;3:1-2. doi:10.4081/hr.2011.e20.
42. Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, Fedele M, et al. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. Hematol Rep 2015;7:1-4. doi:10.4081/hr.2015.5673.
43. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol 2015;90:40-43. doi:10.1002/ajh.23900.
44. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:397-402. doi:10.1182/asheducation-2010.1.397.
45. Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López F y col. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Med Clin 2016;138(6):261 e1-261 e17.
46. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117:4190-4207. doi:10.1182/blood-2010-08-302984.
47. Verdugo LP, Kabalan BP, Silva CR y col. Guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria (PTI). Rev Chil Pediatr 2011;82:351-357. doi:10.4067/S0370-41062011000400010.
48. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and

adults: A critical review of published reports. Am J Hematol 2010;85:174-180. doi:10.1002/ajh.21616.

49. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. Blood 2011;117:5723-5732. doi:10.1182/blood-2010-11-321398.
50. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346:995-1008. doi:10.1056/NEJMra010501.
51. Perricone C, Ceccarelli F, Nesher G, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. Immunol Res 2014;60:226-235. doi:10.1007/s12026-014-8597-x.
52. Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, et al. Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. Pediatrics 1989;84:1068-1071.
53. Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, et al. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy (CME). Transfusion 2012;52:1126-1136-quiz1125. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03384.x.
54. Despotovic JM, Neunert CE. Is anti-D immunoglobulin still a frontline treatment option for immune thrombocytopenia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:283-285. doi:10.1182/asheducation-2013.1.283.
55. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood 2012;119:5989-5995. doi:10.1182/blood-2011-11-393975.
56. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. PLoS One 2012;7:36698. doi:10.1371/journal.pone.0036698.
57. Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. Haematologica 1993;78:29-34.
58. Moskowitz IP, Gaynon PS, Shahidi NT, Cripe TP. Low-dose cyclosporin a therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol 1999;21:77-79.
59. Gesundheit B, Cividalli G, Freeman A, Yatziv S, et al. Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenia purpura in children. Eur J Haematol 2001;66:347-351.
60. Generali JA, Cada DJ. Dexamethasone: idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adolescents. Hosp Pharm 2013;48:108-110. doi:10.1310/hpj4802-108.test.
61. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. Am J Dis Child 1988;142:1317-1319.
62. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Failure of repeated courses of high-dose intravenous immunoglobulin to induce stable remission in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol 1995;70:89-90.
63. Chaturvedi S, McCrae KR. Treatment of chronic immune thrombocytopenia in children with romiplostim. Lancet 2016;388:4-6. doi:10.1016/S0140-6736(16)00589-4.