

## Trombocitopenia inmunitaria primaria

Tamayo-Chuc DU

### Resumen

La trombocitopenia inmunitaria primaria (anteriormente conocida como púrpura trombocitopénica idiopática y posteriormente como púrpura trombocitopénica inmunitaria) es una enfermedad autoinmunitaria en la que hay anticuerpos contra antígenos de superficie plaquetaria, lo que disminuye el conteo plaquetario y causa erupciones típicas (púrpura) y susceptibilidad al sangrado. Se describió desde hace más de cuatro siglos. A través de la historia, sus mecanismos fisiopatológicos de tipo inmunológico han permitido revelar sus características. En esta revisión bibliográfica describimos las opciones de tratamiento para proporcionar herramientas para la individualización del mismo. Asimismo, considerar las condiciones subyacentes de manera crítica es parte esencial para la toma de decisiones acerca de las líneas de tratamiento, que están muy bien definidas en la actualidad.

**PALABRAS CLAVE:** trombocitopenia inmunitaria primaria, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica inmunitaria.

Rev Hematol Mex. 2016 October;17(4):239-255.

## Primary immune thrombocytopenia.

Tamayo-Chuc DU

### Abstract

Primary immune thrombocytopenia (formerly known as idiopathic thrombocytopenic purpura and subsequently immune thrombocytopenic purpura) is an autoimmune disease in which there are antibodies against antigens of platelet surface, decreasing the platelet count and causing typical eruptions (purpura) and susceptibility to bleeding. It has been described for more than four centuries ago. Throughout history, their physiopathological mechanisms of immune type have allowed to reveal its features. In this literature review we describe the treatment options to provide tools for individualizing it. Also, consider the underlying conditions in a critical way is an integral part of decision making on the lines of therapy, which are very well defined at present.

**KEYWORDS:** primary immune thrombocytopenia; idiopathic thrombocytopenic purpura; immune thrombocytopenic purpura

Médico pasante de Servicio Social en Investigación, Servicio de Hematología, Hospital PlayaMed Cancún. Cancún, Quintana Roo, México. División de Ciencias de la Salud, Universidad de Quintana Roo, Chetumal, Quintana Roo, México.

**Recibido:** julio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Darwin Ulises Tamayo Chuc  
darwin.tamayo91@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Tamayo-Chuc DU. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Rev Hematol Mex. 2016 octubre;17(4):239-255.

## ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmunitaria primaria se define como un conteo bajo de plaquetas (trombocitopenia) aislado con médula ósea normal y ausencia de otras causas de trombocitopenia. Causa una erupción purpúrica característica y quien la padece tiene mayor tendencia al sangrado. En pacientes pediátricos se manifiestan dos síndromes clínicos distintivos de manera aguda y una condición crónica en pacientes adultos. La forma aguda a menudo es subsecuente de una infección y se cura de manera espontánea después de dos meses. La trombocitopenia inmunitaria crónica persiste por más de seis meses sin causa específica (idiopática).

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una condición autoinmunitaria con anticuerpos detectables contra varios antígenos de superficie plaquetaria. Se diagnostica al haber un conteo plaquetario disminuido en la biometría hemática. Sin embargo, debido a que el diagnóstico depende de la exclusión de otras causas capaces de originar un conteo plaquetario bajo, en algunos casos pueden ser necesarios estudios adicionales (por ejemplo, biopsia de médula ósea).

En casos leves, sólo se necesita la observación cuidadosa, pero conteos muy bajos o un sangrado significativo pueden justificar el tratamiento con corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D o fármacos inmunosupresores. La trombocitopenia inmunitaria primaria resistente (que no responde al tratamiento convencional) puede requerir esplenectomía (extirpación del bazo). Las transfusiones de plaquetas pueden hacerse en los casos de hemorragia severa junto con un conteo plaquetario muy bajo. Algunas veces el cuerpo tiene mecanismos de compensación, como la existencia de plaquetas anormalmente aumentadas de tamaño.

## Antecedentes históricos

Después de las primeras descripciones elaboradas por el médico portugués Amato Lusitano en 1556 y Lazarus de la Rivière (médico del rey de Francia) en 1658, el médico y poeta alemán Paul Gottlieb Werlhof escribió el reporte inicial más completo acerca de la trombocitopenia inmunitaria. Las plaquetas eran desconocidas en esos tiempos.<sup>1</sup> El nombre "enfermedad de Werlhof" se usó ampliamente antes del nombre descriptivo actual.<sup>1,2</sup> Las plaquetas se describieron a principios del siglo XIX y en el decenio de 1880 varios investigadores relacionaron a la trombocitopenia con anomalías en el conteo plaquetario.<sup>1,3</sup> Uno de ellos, George Hayem, demostró el vínculo entre la enfermedad a través de un conteo plaquetario de un paciente en 1889.<sup>1</sup>

El primer informe de un tratamiento exitoso de la trombocitopenia inmunitaria fue en 1916, cuando un joven polaco, estudiante de medicina, Paul Kaznelson, describió la respuesta de una paciente a la esplenectomía.<sup>1</sup> Ésta fue el tratamiento de elección hasta la introducción del tratamiento con esteroides por el hematólogo estadounidense Maxwell Wintrobe, en 1951.<sup>1,4</sup>

En 1951 se realizó el célebre experimento de Harrington-Hollingsworth en Missouri, que demostró rotundamente que un factor humoral en el plasma era responsable de la destrucción de las plaquetas. William Harrington, subespecialista en Hematología en el Hospital Judío-Barnes, organizó una exanguinotransfusión de 0.5 L de sangre entera entre él y una mujer con púrpura crónica, cuyo grupo sanguíneo era el mismo que el de él. Antes del procedimiento, Harrington y la paciente tenían conteos plaquetarios de 250 y  $5 \times 10^9/L$ , respectivamente. Después del procedimiento, el conteo plaquetario del paciente se mantuvo inalterado en  $6 \times 10^9/L$ . El conteo de Harrington se redujo a  $10 \times 10^9/L$ , pero se normalizó en una semana.<sup>5</sup>

El entendimiento de la función de los receptores Fc en los macrófagos esplénicos conllevó a la administración terapéutica de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) por primera vez de manera exitosa en Suiza por Paul Imbach, en 1981.<sup>6</sup> Dos años después, Bussel y sus colaboradores introdujeron en Nueva York la terapia anti-D.<sup>7</sup> Los avances en la biología molecular y la terapia dirigida sentaron las bases para la administración de anticuerpos monoclonales y agonistas de la trombopoyetina.<sup>8-10</sup>

### Epidemiología

El conteo plaquetario normal es de 150,000 a 450,000 por microlitro ( $\mu\text{L}$ ) de sangre en la mayoría de individuos sanos. Por tanto, puede considerarse trombocitopenia debajo de ese intervalo, aunque el umbral para el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria no está vinculado con ningún número específico.

Estudios basados en la población demuestran que la trombocitopenia inmunitaria primaria tiene incidencia de más de 6.4 por 100,000 niños y de 3.3 por 100,000 adultos anualmente.<sup>11</sup> La incidencia anual de la trombocitopenia inmunitaria primaria se estima en 50 y 100 nuevos casos por millón, los pacientes pediátricos representan la mitad de esa cifra. Al menos 70% de los casos pediátricos derivarán en remisión en el plazo de seis meses, incluso sin tratamiento.<sup>12-14</sup> Además, 30% de los casos crónicos restantes generalmente remitirá durante la observación de seguimiento y otro 30% terminará sólo con trombocitopenia leve (definida como un recuento de plaquetas por encima de 50,000).<sup>12</sup> Diversos genes y polimorfismos relacionados con la inmunidad se han identificado por ser influyentes en la predisposición a trombocitopenia inmunitaria primaria, entre los que el alelo FCGR3a-V158 y KIR2DS2/DL2 aumentan la susceptibilidad y KIR2DS5 ha demostrado ser protector.<sup>15,16</sup>

Por lo general, la trombocitopenia inmunitaria primaria es crónica en adultos<sup>17</sup> y la probabilidad de remisión duradera es de 20 a 40%.<sup>18</sup> La proporción hombre-mujer en el grupo de adultos varía de 1:1.2 a 1.7 en la mayor parte de los intervalos de edad (los casos pediátricos son aproximadamente iguales para ambos sexos) y la mediana de edad para adultos en el momento del diagnóstico es de 56 a 60 años.<sup>19</sup> La relación entre los casos de adultos masculinos y femeninos tiende a distanciarse con la edad. En Estados Unidos se cree que existe una población adulta crónica de cerca de 60,000, lo que ha llevado a categorizar a la trombocitopenia inmunitaria primaria como una enfermedad poco frecuente; allí las mujeres exceden en número a los hombres en una relación aproximada de 2 a 1.<sup>20</sup>

La tasa de mortalidad debida a la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica es variable, pero tiende a ser mayor en relación con la población en general en cualquier grupo de edad. En un estudio realizado en Gran Bretaña se observó que la trombocitopenia inmunitaria primaria es la causa de aproximadamente 60% de la tasa de mortalidad, en comparación con temas vinculados con género y edad ajenos a la trombocitopenia inmunitaria primaria. El aumento del riesgo de muerte por trombocitopenia inmunitaria primaria se concentra en gran medida en personas de mediana edad y adultos mayores. El 96% de las muertes relacionadas con trombocitopenia inmunitaria primaria ocurrió en personas de edad igual o mayor. No se observó diferencia significativa en la tasa de supervivencia entre hombres y mujeres.<sup>21</sup>

### Fisiopatología

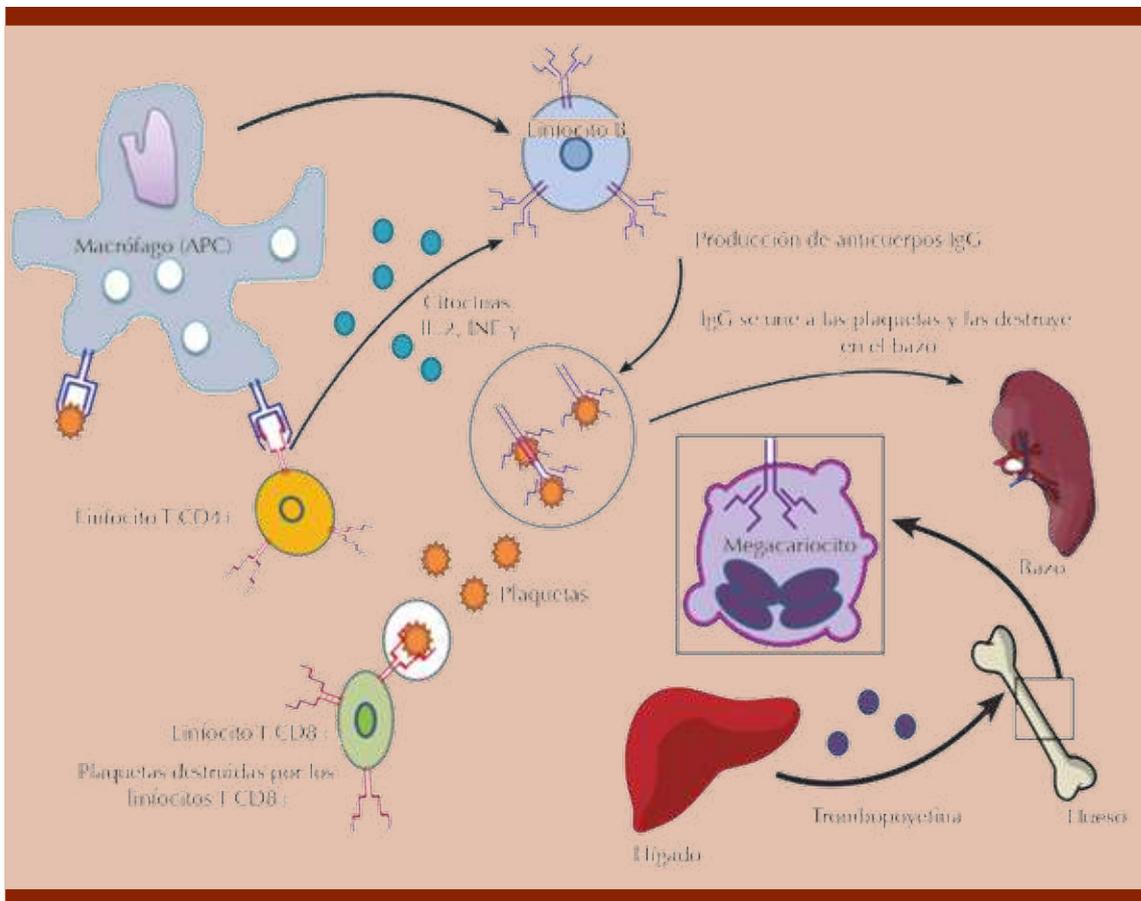
Los fenómenos fisiopatológicos vinculados con la trombocitopenia inmunitaria primaria son la autoinmunidad, la disminución de las concentraciones de trombopoyetina, la destrucción plaquetaria acelerada, lo que conlleva a la

producción defectuosa de plaquetas por los megacariocitos (Figura 1).<sup>22</sup>

**Autoinmunidad**

Tiene dos bases: la humoral y la celular. Por el lado humoral, en aproximadamente 60% de

los casos, pueden detectarse los anticuerpos contra las plaquetas a nivel celular y humoral a través de técnicas inmunológicas complejas, como la MAIPA.<sup>23-25</sup> No obstante, ese estudio sólo se usa en manifestaciones atípicas de trombocitopenia inmunitaria primaria.<sup>22</sup> Muy a menudo estos anticuerpos se generan contra



**Figura 1.** Fisiopatología de la trombocitopenia inmunitaria. Las glicoproteínas de membrana plaquetaria (GPIIb-IIIa/GPIb) descomponen los péptidos de las células presentadoras de antígeno (APC) y se presentan a los linfocitos T por medio de las moléculas de HLA (clase 2). La activación de los linfocitos T helper (Th) mediante la unión con el antígeno y luego con la célula presentadora de antígenos resultan en la liberación de citocinas, como IL-2 y INF-γ, lo que conlleva a la diferenciación de linfocitos T y a la producción de anticuerpos. Los anticuerpos IgG se unen a las plaquetas y megacariocitos. Las plaquetas se destruyen en el bazo. Los anticuerpos evitan la maduración de megacariocitos y la producción de plaquetas. Hay indicios de la destrucción directa de plaquetas y megacariocitos por las células T citotóxicas (Tc). La trombopoyetina que es producida en el hígado estimula y regula la diferenciación de los megacariocitos y la producción de plaquetas, cuyas concentraciones están disminuidas en la trombocitopenia inmunitaria primaria.

IL-2: interleucina 2; INF-γ: interferón gamma.

Adaptada por Tamayo-Chuc a partir de la referencia 32.

glicoproteínas de membrana plaquetaria IIb-IIIa o Ib-IX y son del tipo de la inmunoglobulina G (IgG).<sup>24</sup> Algunas investigaciones de renombre, como el Experimento Harrington-Hollingsworth, establecieron la fisiopatología inmunitaria de la trombocitopenia inmunitaria primaria.<sup>26</sup> Asimismo, la desregulación de la vía de supervivencia de la célula B, que consta del factor activador de linfocitos B (BAFF), el ligando inductor de la proliferación (APRIL), el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) y sus receptores, se han propuesto como componentes importantes de autoinmunidad.<sup>27</sup>

Por el lado celular, se ha descubierto que los linfocitos B y los T (citotóxicos y reguladores [Tregs]) tienen un papel patológico.<sup>22,28,29</sup> El estímulo para la producción de autoanticuerpos en la trombocitopenia inmunitaria primaria es una consecuencia probable de la actividad anómala de las células T.<sup>29-31</sup> La producción de linfocitos B antiplaquetas depende de los linfocitos T CD4+ (células T helper). Los pacientes a menudo tienen un perfil de citocinas compatible con CD4+ activadoras de células Th0/Th1, que al mismo tiempo afectan la concentración de las células Th2 y a las células T reguladoras, que normalmente previenen la activación y proliferación de los linfocitos T autorreactivos.<sup>32</sup> Los resultados preliminares sugieren que estas células T pueden estar influidas por fármacos cuyo blanco son las células B, por ejemplo, el rituximab.<sup>33</sup>

#### *Disminución de las concentraciones de trombopoyetina*

La trombopoyetina es el estimulador principal de síntesis plaquetaria, actúa a través de su receptor c-mpl para promover la proliferación, diferenciación y maduración de los megacariocitos.<sup>22</sup> Las investigaciones recientes indican que la producción disminuida de trombopoyetina, que estimula la producción de plaquetas,

puede contribuir a la reducción de las plaquetas circulantes.<sup>34</sup> Esta observación ha llevado al desarrollo de una clase de fármacos orientados específicamente a la trombocitopenia inmunitaria primaria, denominados agonistas del receptor de la trombopoyetina.

#### *Destrucción plaquetaria acelerada*

Los estudios microscópicos electrónicos han ilustrado cambios en el megacariocito (célula precursora de las plaquetas), incluida la apoptosis no clásica, vacuolización citoplasmática, hinchazón de las mitocondrias y condensación de la cromatina nuclear.<sup>35</sup> El recubrimiento de las plaquetas con IgG las hace susceptibles a la opsonización y a la fagocitosis por los macrófagos esplénicos, así como por las células de Kupffer en el hígado. Se piensa que los autoanticuerpos IgG también dañan a los megacariocitos, aunque se cree que esto contribuye en menor medida a la disminución del número de plaquetas.

#### *Embarazo*

Los anticuerpos antiplaquetarios en una mujer con trombocitopenia inmunitaria primaria atacarán a las plaquetas de la paciente y también atravesarán la placenta y reaccionarán contra las plaquetas fetales. Por tanto, la trombocitopenia inmunitaria primaria es causa significativa de trombocitopenia inmunitaria neonatal y fetal. Cerca de 10% de los recién nacidos afectados por trombocitopenia inmunitaria primaria tendrán recuentos plaquetarios  $<50,000/\mu\text{L}$  y 1 a 2% tendrá riesgo de hemorragia intracerebral comparable al de los pacientes pediátricos con trombocitopenia aloinmunitaria neonatal.<sup>36,37</sup>

No existe prueba de laboratorio que pueda predecir de manera confiable si se producirá la trombocitopenia neonatal. El riesgo de trombocitopenia neonatal se incrementa en los siguientes casos:<sup>38</sup>

- Madres con antecedentes de esplenectomía por trombocitopenia inmunitaria primaria.
- Madres con antecedentes de haber tenido un hijo anteriormente afectado por trombocitopenia inmunitaria primaria.
- Conteo plaquetario gestacional (materno) inferior a 100,000/ $\mu$ L.

Se recomienda que las madres con trombocitopenia o diagnóstico previo de trombocitopenia inmunitaria primaria deban realizarse la prueba de anticuerpos antiplaquetarios en suero. Una mujer con trombocitopenia sintomática y un anticuerpo antiplaquetario identificable debe iniciar tratamiento contra la trombocitopenia inmunitaria primaria que puede incluir esteroides o inmunoglobulina intravenosa. El análisis de sangre fetal para determinar el recuento de plaquetas por lo general no se realiza en trombocitopenia inducida por trombocitopenia inmunitaria primaria en el feto porque generalmente es menos severa que la trombocitopenia aloinmunitaria neonatal. Las transfusiones de plaquetas pueden realizarse en recién nacidos, según el grado de trombocitopenia. Se recomienda que en los recién nacidos sigan realizándose los conteos plaquetarios seriales los primeros días después del nacimiento.<sup>36,38</sup>

#### Cuadro clínico

Los signos incluyen formación espontánea de hematomas (púrpura) y petequias (pequeños hematomas), especialmente en las extremidades, epistaxis, gingivorragia y menorragia, cualquiera de los anteriores puede ocurrir si el recuento de plaquetas es inferior a 20,000/ $\mu$ L.<sup>39</sup> Un conteo muy bajo (<10,000/ $\mu$ L) puede generar la formación espontánea de hematomas (masas de sangre) en la boca o en otras membranas mucosas. El tiempo de sangrado de las laceraciones o abrasiones menores generalmente se prolonga.

Las complicaciones graves y posiblemente fatales debidas a los conteos extremadamente bajos (<5,000/ $\mu$ L) incluyen hemorragia subaracnoidea o intracerebral (hemorragia dentro del cráneo o cerebro), hemorragia digestiva baja u otro tipo de hemorragia interna. Un paciente con trombocitopenia inmunitaria primaria cuyo conteo plaquetario es extremadamente bajo es susceptible a una hemorragia interna causada por traumatismo abdominal contuso, mismo que podría ocurrir en un accidente de vehículo motorizado. Estas complicaciones son raras cuando el conteo plaquetario es superior a 20,000/ $\mu$ L.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria es un proceso de exclusión. Primero, debe determinarse que no existen anomalías en la sangre adicionales al bajo conteo plaquetario y que no hay signos físicos asociados con hemorragia. Luego, deben excluirse las causas secundarias (5-10% de los casos sospechosos de trombocitopenia inmunitaria primaria, Cuadro 1).<sup>22</sup> Las causas secundarias incluyen leucemia, medicamentos (por ejemplo, quinina y heparina), lupus eritematoso, cirrosis, VIH, hepatitis C, causas congénitas, síndrome antifosfolípídico, deficiencia de factor de von Willebrand, onyalaí y otros.<sup>19,39</sup> En aproximadamente 1% de los casos, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia inmunitaria primaria coexisten, afección denominada síndrome de Evans, en la que la leucemia linfática crónica puede ser una posible causa.<sup>19</sup>

A pesar de la destrucción de las plaquetas por los macrófagos esplénicos, no sobreviene esplenomegalia. De hecho, un bazo agrandado debe conducir a la búsqueda de otras posibles causas de trombocitopenia. Por lo general, se prolonga el tiempo de sangrado en los pacientes

**Cuadro 1.** Causas de trombocitopenia en pacientes pediátricos

Aumento de la destrucción	Inmunitaria	Autoinmunitaria	Trombocitopenia inmunitaria primaria, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, síndrome de Evans, inmunodeficiencia común variable
		Alloinmunitaria	Trombocitopenia neonatal autoinmunitaria, púrpura postransfusional
	No inmunitaria	Neonatal	Infecciones detectadas por TORCH, trastornos maternos, asfisia al nacer, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante
		Edad indistinta	Infecciones*, dengue, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, fármacos, síndrome de Kasabach-Merritt, hiperesplenismo
		Fármacos	Trombocitopenia inducida por heparina
Hereditaria	Síndrome de Bernard-Soulier, síndrome de Wiskott-Aldrich, anomalía de May-Hegglin, enfermedad de von Willebrand tipo 2b		
Producción deteriorada	Aplasia/displasia	Anormalidades cromosómicas, trombocitopenia con ausencia de radios, trombocitopenia amegacariocítica congénita, anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, síndrome de Pearson	
	Reemplazo de la médula	Leucemia, tumores sólidos, enfermedades por depósito, histiocitosis, osteopetrosis	

\* Los virus de hepatitis B y C, el virus de la inmunodeficiencia humana y *Helicobacter pylori* tienen asociaciones documentadas con la trombocitopenia.

Adaptado de la referencia 22.

con trombocitopenia inmunitaria primaria. Sin embargo, contemplar el tiempo de sangrado en el diagnóstico no lo recomiendan las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Hematología<sup>40</sup> y un tiempo de sangrado normal no excluye un trastorno de las plaquetas.<sup>41</sup>

En pacientes pediátricos, los criterios usados para descartar trombocitopenia inmunitaria primaria son: edad muy temprana (es relativamente rara en menores de dos años), antecedentes familiares de trombocitopenia o hemorragia, linfadenopatía significativa, hepatoesplenomegalia (se ha descrito esplenomegalia leve en niños pequeños con trombocitopenia inmunitaria primaria), anemia desproporcionada en relación con el grado de hemorragia, leucocitosis o leucopenia, pantalla de coagulación alterada y malestar generalizado. En casos selectos pueden ayudar las pruebas de función hepática y renal, pruebas de detección

de infecciones virales como hepatitis B y C o VIH y un perfil autoinmunitario.<sup>22</sup> La mayoría de niños que manifiestan un cuadro clínico florido de trombocitopenia inmunitaria primaria no requieren examen de médula ósea. Otros exámenes costosos, como la determinación de concentraciones de inmunoglobulinas, examen MAIPA, estudio de supervivencia de plaquetas y plaquetas reticuladas, no se recomiendan en manifestaciones típicas de trombocitopenia inmunitaria primaria.<sup>22,42</sup>

Por lo anterior, muchos médicos pediatras son reacios a diagnosticar la trombocitopenia inmunitaria primaria en niños pequeños, en particular en bebés menores de seis meses de edad. Sandoval y su grupo<sup>43</sup> reportaron trombocitopenia inmunitaria primaria en 11 pacientes menores de seis meses de edad, habiendo descartado otras enfermedades, como leucemia, insuficiencia de la médula ósea y estados de

inmunodeficiencia en su análisis retrospectivo de 15 años. La respuesta al tratamiento fue favorable, con tasa alta de remisiones espontáneas e incidencia baja de trombocitopenia inmunitaria primaria crónica.

Puede realizarse un examen de médula ósea en pacientes mayores de 60 años y en los que no responden al tratamiento, o cuando el diagnóstico está en duda,<sup>19</sup> incluso en pacientes pediátricos con tales peculiaridades, porque en éstos se han documentado casos de diagnósticos perdidos de leucemia y linfocitosis hematofagocítica, después del tratamiento con esteroides en diagnósticos erróneos de trombocitopenia inmunitaria primaria.<sup>42</sup> En el examen de médula ósea puede observarse aumento en la producción de megacariocitos y puede ayudar a establecer el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria.

En países donde aún se usan los contadores automáticos de células se ha argumentado que su precisión debe ajustarse a un umbral bajo, porque su precisión no es uniformemente fiable para evaluar de manera adecuada la médula ósea.<sup>44</sup>

El uso de un análisis de anticuerpos antiplaquetarios es una cuestión de preferencia del médico, porque hay desacuerdo acerca de si la especificidad de 80% es suficiente como para ser clínicamente útil.<sup>19</sup>

El dengue es un diagnóstico diferencial importante desde una perspectiva regional de la Península de Yucatán.<sup>45</sup>

### Clasificación

En octubre de 2007, el Grupo Internacional de Trabajo acerca de Púrpura Trombocitopénica Inmunitaria revisó las terminologías (Cuadro 2).<sup>46</sup> Se retiró el término "trombocitopenia inmunitaria

primaria aguda" y el tiempo de corte para la designación de "trombocitopenia inmunitaria primaria crónica" cambió de 6 a 12 meses. Lo anterior se debió a que se observó que una proporción considerable de niños y adultos tuvieron remisión de la enfermedad entre 6 y 12 meses del diagnóstico. La trombocitopenia inmunitaria primaria recién diagnosticada y la trombocitopenia inmunitaria primaria persistente son ahora los términos recomendados para referirse a los pacientes con evolución menor a tres meses y entre 3 y 12 meses desde el diagnóstico, respectivamente. La trombocitopenia inmunitaria primaria crónica ocurre en aproximadamente 20% de los niños, con riesgo mayor si es mayor de 10 años o recuento de plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$  en su manifestación.<sup>47</sup> Cerca de 37 a 50% de los niños con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica logra la remisión después de cuatro años de ser diagnosticados.<sup>47,48</sup>

### Tratamiento

Hay grandes discrepancias entre las prácticas clínicas en todo el mundo.<sup>49</sup> Durante años, la Sociedad Americana de Hematología recomendó tratamiento con IVIg para lograr una cuenta plaquetaria "segura"  $\geq 20 \times 10^9/L$ .<sup>49,50</sup> En contraste, la Sociedad Británica de Hematología opta por la medida de tratamiento "de ver y esperar".<sup>49,51</sup>

Excepto raras casuísticas, a *grosso modo* no hay necesidad de dar tratamiento basado en los conteos plaquetarios. Muchas recomendaciones más antiguas sugerían un determinado umbral de conteo plaquetario (generalmente en algún punto debajo de  $20/\mu L$ ) como indicación de hospitalización o tratamiento. Las guías actuales recomiendan el tratamiento sólo en casos de sangrado significativo. En ocasiones, las medidas terapéuticas difieren entre pacientes adultos y pediátricos con trombocitopenia inmunitaria primaria.<sup>52</sup>

**Cuadro 2.** Terminología estandarizada relacionada con la trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP)

Terminología	Definición actual
Umbral de plaquetas	<100 x 10 <sup>9</sup> /L (previamente definido como <150 x 10 <sup>9</sup> /L)
TIP primaria	Ausencia de causas secundarias para explicar la trombocitopenia (diagnóstico de exclusión)
TIP secundaria	Trombocitopenia inmunitaria debida a una enfermedad o exposición a un fármaco
TIP severa	Sangrado que necesita tratamiento independientemente del número de plaquetas
TIP recién diagnosticada	Desde el diagnóstico hasta tres meses (anteriormente conocida como TIP aguda hasta seis meses desde el diagnóstico)
TIP persistente	3-12 meses después del diagnóstico
TIP crónica	Más de 12 meses después del diagnóstico (previamente definida como más de seis meses después del diagnóstico)
TIP dependiente de esteroides	Necesidad de continuar los esteroides durante al menos dos meses para mantener el conteo plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ y evitar hemorragias
Respuesta completa	Conteo plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$ + ausencia de hemorragia
Respuesta	Conteo plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ o aumento de por lo menos el doble del conteo plaquetario basal + ausencia de hemorragia
Sin respuesta	Conteo plaquetario $< 30 \times 10^9/L$ o menos de un aumento del doble del conteo plaquetario o hemorragia
TIP resistente	Imposibilidad de pasar al menos a respuesta o pérdida de la misma después de la esplenectomía + necesidad de tratamiento para controlar la hemorragia

Adaptado de las Recomendaciones de la Conferencia de Vicenza, octubre de 2007.

Por ejemplo, tras las actualizaciones del consenso internacional de 2010, la Sociedad Americana de Hematología actualizó sus guías de práctica clínica de trombocitopenia inmunitaria primaria en 2011, proporcionando grados de recomendaciones basadas en evidencias (Cuadro 3).<sup>52,53</sup> Las opciones terapéuticas para pacientes pediátricos, así como las tasas de respuesta, se resumen en el Cuadro 4.<sup>47,54-58</sup>

#### *Vigilancia y espera en pacientes pediátricos*

La mayoría de los pacientes pediátricos remiten de manera espontánea, sin complicaciones, incluso si se tiene un conteo plaquetario  $< 10 \times 10^9/L$ . En ausencia de hemorragia en las mucosas, el paciente pediátrico no necesita hospitalización. En esos casos se recomienda una conducta de “vigilancia y espera”.

Los conteos deben realizarse cada una a dos semanas y luego con menor frecuencia para evitar molestias innecesarias a los pacientes y sus familiares. La incidencia de hemorragia intracraneal en niños con trombocitopenia inmunitaria primaria es de 0.1-0.5%, aunque no es predecible con precisión y confianza.<sup>59</sup>

Los padres deben ser educados acerca de la evolución natural de la enfermedad y ser advertidos de la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroides, inyecciones intramusculares y deportes de contacto. Debe alentarse a no dejar las actividades escolares, las vacunas que se aplican por vía subcutánea, así como las actividades cotidianas. En niños con conteos plaquetarios  $\geq 30 \times 10^9/L$ , la vacunación intramuscular deberá acompañarse de hemostasia por presión durante 5 minutos como medida de seguridad general.

**Cuadro 3.** Grados de recomendaciones en la trombocitopenia inmunitaria primaria

Situación clínica	Recomendación	Grado de evidencia
Nueva manifestación de sospecha de trombocitopenia inmunitaria primaria	El examen de médula ósea no es necesario si se manifiestan las características típicas	Grado 1B
Sin sangrados o sólo hemorragias cutáneas	Únicamente observación	Grado 1B
Medicamentos de primera línea	IVIg	Grado 1B
	Corticoesteroides	Grado 1B
	Anti-D	Grado 2B
Falta de respuesta a los medicamentos de primera línea y hemorragias mucosas recurrentes	Rituximab	Grado 2C
	Esplenectomía	Grado 1B
Al momento de la esplenectomía	Si hay trombocitopenia persistente severa con sangrado de mucosa por al menos 12 meses y falla de los medicamentos de segunda línea	Grado 2C
Inmunización de rutina	Se deben incluir todas las vacunas SRP	Grado 1B

IVIg: inmunoglobulina intravenosa; SRP, sarampión, rubéola y parotiditis.

Adaptado por Tamayo-Chuc a partir de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Hematología, 2011.

Los niños deben ser vacunados contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* al menos dos semanas antes. Las recomendaciones actuales para la profilaxis con penicilina son de al menos cinco años de edad y un mínimo de un año después del procedimiento.<sup>48,60</sup> No obstante, muchos clínicos son más conservadores y recomiendan la profilaxis antibiótica durante toda la vida.<sup>22</sup>

La decisión de no tratar debe basarse solamente en los conteos plaquetarios, considerar las hemorragias y los factores de riesgo. Las guías de práctica clínica actuales abordan la administración de IVIg, esteroides y anti-D en niños con grupos sanguíneos RhD positivos como opciones terapéuticas de primera línea. Los fármacos inmunomoduladores en casos resistentes incluyen azatioprina, ciclosporina A, micofenolato mofetil, dapsona, danazol y agentes citotóxicos. La opción de cuatro dosis a intervalos semanales se perfila como la última línea terapéutica eficaz en pacientes sin respuesta al tratamiento primario.<sup>54-58</sup>

### Esteroides

El tratamiento inicial consiste en la administración de corticoesteroides, un grupo de medicamentos que inhiben el sistema inmunitario. La posología y el modo de administración está determinado por el recuento de plaquetas y si hay sangrado activo; en situaciones de urgencia pueden usarse infusiones de dexametasona o metilprednisolona, mientras que la prednisona oral o prednisolona puede ser suficiente en los casos menos graves. Una vez que el conteo plaquetario ha mejorado, la dosis de esteroides se reduce de manera gradual mientras se controla la posibilidad de recidiva. El 60 a 90% experimentará una recaída durante la reducción de la dosis o durante el cese de la medicación.<sup>18,19</sup> Los esteroides a largo plazo se evitan en gran medida por los posibles efectos secundarios potenciales que incluyen osteoporosis, diabetes y cataratas.<sup>61</sup>

### Anti-D

Otra opción adecuada para los pacientes RH-positivos no esplenectomizados es la administración intravenosa de la globulina inmune Rho(D) [Humana; Anti-D]. El mecanismo de acción de anti-D no se ha entendido por completo. Sin embargo, después de la administración

**Cuadro 4.** Opciones terapéuticas para pacientes pediátricos con trombocitopenia inmunitaria primaria

Tratamiento y horario	Tiempo de respuesta	Duración de la respuesta	Tasa de respuesta	Comentarios
Vigilancia y espera	2 semanas-6 meses	Largo plazo	2/3 de los niños	Recomendado si no hay hemorragias de mucosas
IVIg 1 g/kg IV dosis única	48 horas	2-3 semanas	>80%	El 33% de los niños recaen después de una semana
Prednisolona 1 mg/kg VO x 7 días; disminuir de forma gradual en 3 meses o 4 mg/kg VO por 4 días	2-7 días	Variable	>75%	Considerar evaluar la médula ósea para excluir otras causas
Anti-D 50-75 µg IV dosis única	24 horas	2-3 semanas	50-75%	Semejante a IVIg, pero las dosis repetidas pueden provocar respuestas más largas
Metilprednisolona 30 mg/kg IV x 3 días luego 29 mg/kg IV x 4 días	48 horas	Corta	60-100%	Considerar evaluar la médula ósea para excluir otras causas
Dexametasona 28-40 mg/m <sup>2</sup> /día VO en pulsos	72 horas	Corta	>80%	No recomendada debido a los efectos secundarios inaceptables
Azatioprina 1-2 mg/kg/día VO	2-3 meses	Largo plazo en 25% de los pacientes que responden al fármaco	40%	Ajustar la dosis para prevenir neutropenia
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /semana IV x 4 semanas	2-3 semanas	Largo plazo	Mayor a 80%	Anti-CD-20; ayuda a retrasar la esplenectomía; limitaciones por su costo
Esplenectomía	24 horas	Largo plazo	75%	Fallas reportadas en caso de bazo supernumerario
Dapsona 1-2 mg/kg/día VO (máx 100 mg)	3 semanas	Respuesta sostenida en 66% de los pacientes tratados	50-60%	Precaución con la deficiencia de G6PD
Ciclosporina A 5 mg/kg/día VO en 2 dosis divididas	3 semanas	Largo plazo si se mantiene en 2 mg/kg/día	40-55%	Requiere vigilancia de las concentraciones farmacológicas a menos que se dé mantenimiento de dosis baja
Micófenolato mofetilo 10 mg/kg VO dos veces al día	4-6 semanas	Corto plazo después de su suspensión	60%	El dolor de cabeza es un efecto secundario limitante de la dosis
Danazol 5-10 mg/kg/día VO	3-6 meses	Corto plazo después de su suspensión	50%	Datos pediátricos limitados
Vincristina (máx 2 mg/dosis) 1.5 mg/m <sup>2</sup> /semana IV x 6 semanas	4-6 semanas	Largo plazo	Información insuficiente en niños	Agente citotóxico
Vinblastina (máx 10 mg/dosis) 0.1 mg/kg/semana IV x 6 semanas	4-6 semanas	Largo plazo	Información insuficiente en niños	Agente citotóxico
Ciclofosfamida 500-1,000 mg/m <sup>2</sup> IV cada 4 semanas	2-3 meses	Largo plazo	20-40%	Agente citotóxico

Adaptado de la referencia 22.

del fármaco, los complejos de hemáties revestidos de anti-D saturan los sitios del receptor de Fc $\gamma$  en los macrófagos, lo que resulta en la destrucción preferencial de los glóbulos rojos, y escatima, por tanto, a las plaquetas revestidas de anticuerpos. Existen dos productos anti-D indicados para su administración en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria: WinRho SDF y Rhophylac. Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (2%), escalofríos (<2%) y fiebre (1%).

#### *Agentes ahorradores de esteroides*

Existe prescripción creciente de inmunosupresores, como el micofenolato de mofetilo y azatioprina debido a su eficacia. En los casos resistentes crónicos, en los que se ha confirmado la fisiopatología inmunitaria, puede prescribirse vincristina (un agente de quimioterapia) en la modalidad de administración fuera de indicación. Sin embargo, este alcaloide de la vinca posee efectos secundarios significativos y su administración para tratar la trombocitopenia inmunitaria primaria debe abordarse con precaución, especialmente en niños.

La inmunoglobulina intravenosa puede ser infundida en algunos casos. No obstante, mientras que a veces es eficaz, también es costosa y produce mejoría que generalmente dura menos de un mes. Sin embargo, en el caso de un paciente con trombocitopenia inmunitaria primaria ya programado para la cirugía que tiene un conteo bajo plaquetario peligroso y ha experimentado respuesta mala a otros tratamientos, la IVIg puede aumentar el recuento y reducir el riesgo de sangrado. La trombocitopenia inmunitaria primaria se ha considerado la enfermedad modelo en el tratamiento de la IVIg vs otras enfermedades vinculadas con la inmunidad, inflamatorias y autoinmunitarias.<sup>62</sup> En pacientes pediátricos se asocia con mayor tasa de éxito posterior a la intervención quirúrgica, también es necesario

tener presente que la falta de respuesta no es predictora de fracaso.<sup>22</sup>

#### *Agonistas del receptor de la trombopoyetina*

Los agonistas del receptor de la trombopoyetina son agentes farmacéuticos que estimulan la producción de plaquetas en la médula ósea. En ésta, se diferencian los agentes discutidos que actúan intentando restringir la destrucción plaquetaria<sup>63</sup> y han sido exitosos a través de los ensayos de seguridad y eficacia.<sup>10,34,64,65</sup> Dos de estos productos están disponibles actualmente:

- Romiplostim (nombre comercial Nplate) es una proteína de fusión Fc-péptido (cuerpo peptídico) estimulante de la trombopoyesis que se administra por inyección subcutánea. Diseñado como un medicamento huérfano en 2003 bajo la Ley de Estados Unidos, los ensayos clínicos demostraron que romiplostim es eficaz en el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica, especialmente en pacientes que recaen posesplenectomía.<sup>66,67</sup> En un estudio estratificado por edad, con distribución al azar, controlado por placebo, efectuado en 22 niños con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica, Bussel y su grupo demostraron que 88% de los conteos plaquetarios lograron posicionarse en el intervalo  $\geq 50 \times 10^9/L$  después de inyecciones subcutáneas semanales de romiplostim en una dosis media de 5  $\mu g/kg$ .<sup>34</sup> Romiplostim fue autorizado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento a largo plazo de la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica adulta el 22 de agosto de 2008.<sup>68</sup> Sin embargo, se ha asociado con eventos tromboembólicos venosos y arteriales en pacientes adultos, así como fibrosis de la médula ósea.<sup>10</sup>

- Eltrombopag (nombre comercial Promacta en Estados Unidos y Revolade en la Unión Europea) es un agente suministrado vía oral con efecto similar al de romiplostim. También eleva el conteo plaquetario y disminuye el sangrado en modalidad dosis dependiente.<sup>65</sup> El ensayo controlado con placebo, multicéntrico, con distribución al azar de fase III de Bussel y su grupo, realizado en 114 adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica, documentó aumento en el conteo plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/L$  dentro de dos semanas en más de la mitad de los pacientes que recibieron eltrombopag oral 50 mg diariamente. A pesar de estos datos, debe señalarse que los agonistas de trombopoyetina aún no son aprobados para su administración en niños y, por tanto, no se administran actualmente.<sup>69</sup> Diseñado por GlaxoSmithKline, que también diseñó un medicamento huérfano por la FDA, Promacta fue aprobado por la FDA el 20 de noviembre de 2008.<sup>70</sup> No obstante, se ha demostrado que causa deterioro hepatobiliar en 10% de los adultos y fibrólisis de la médula ósea.<sup>10</sup>

En Estados Unidos, Medicare cubrirá la mayor parte de los costos del tratamiento de romiplostim o eltrombopag bajo la Parte A.

Los efectos secundarios de los agonistas del receptor de la trombopoyetina incluyen cefalea, artralgia o mialgia, mareos, náuseas o vómitos y mayor riesgo de coágulos sanguíneos.<sup>63</sup>

### *Cirugía*

La esplenectomía (extirpación del bazo) puede considerarse, mientras las plaquetas que se han unido por anticuerpos son captadas por macrófagos en el bazo (que tiene receptores de Fc).

El procedimiento es potencialmente riesgoso en los casos de trombocitopenia inmunitaria primaria debido a la posibilidad elevada de sangrado significativo durante la operación. La remisión durable tras la esplenectomía se logra en 60 a 65% de los casos de trombocitopenia inmunitaria primaria, no así en pacientes de edad avanzada.<sup>71</sup> La realización de esplenectomía para tratar la trombocitopenia inmunitaria primaria ha disminuido desde el desarrollo del tratamiento con esteroides y otros remedios farmacéuticos.

La principal complicación de la esplenectomía es la infección siderante posesplenectomía (OPSI por sus siglas en inglés), con riesgo máximo en niños menores de cinco años y especialmente en menores de dos años de edad.<sup>48</sup> Por ello, la esplenectomía debe atrasarse más allá de los seis años, en particular en pacientes con trombocitopenia severa  $< 10 \times 10^9/L$  y sangrados en las mucosas recurrentes persistentes por al menos 12 meses y ante el fracaso de los fármacos de segunda línea.<sup>47,52,53,72</sup>

### *Transfusión de plaquetas*

La transfusión de plaquetas por sí sola normalmente no se recomienda, excepto en una urgencia, y generalmente fracasa en producir aumento del conteo plaquetario a largo plazo. Esto es porque el mecanismo autoinmunitario subyacente que destruye las plaquetas del paciente también destruirá las plaquetas del donante.

Para el tratamiento de urgencia se aconseja la combinación de metilprednisolona intravenosa e IVIg/anti-D en conjunto con una transfusión de una dosis supranormal de plaquetas (hasta 30 mL/kg).<sup>53</sup> Los antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico 10-15 mg/kg por vía intravenosa cada seis horas, son útiles para controlar la hemorragia.

Para la cirugía electiva, el punto de corte deseado para el conteo plaquetario es dependiente del riesgo hemorrágico. Se sugieren los umbrales de  $\geq 30$ ,  $\geq 50$  y  $\geq 100 \times 10^9/L$  para bajo riesgo, alto riesgo y neurocirugía, respectivamente.<sup>59</sup>

#### *Erradicación de Helicobacter pylori*

En adultos, sobre todo los que viven en zonas con prevalencia alta de *Helicobacter pylori* (que habita normalmente en las paredes del estómago y se ha asociado con las úlceras pépticas), se ha demostrado que la identificación y el tratamiento de esta infección mejora los conteos plaquetarios en un tercio de los pacientes. En una quinta parte, el conteo plaquetario se normalizó por completo; esta tasa de respuesta es similar a la encontrada con el tratamiento con rituximab, que es más caro y menos seguro.<sup>73</sup> En niños, este enfoque no es apoyado por la bibliografía, no así en las zonas de prevalencia alta. Las pruebas de aliento de urea y de antígenos en heces son más eficaces que las pruebas serológicas; asimismo, la serología puede dar un resultado falso positivo después del tratamiento con IVIg.<sup>53</sup>

#### *Otros agentes*

- Dapsona (también llamado difenilsulfona, DDS o Avlosulfon) es un fármaco sulfona antiinfeccioso. La dapsona también puede ser útil en el tratamiento del lupus, de artritis reumatoide y como tratamiento de segunda línea en la trombocitopenia inmunitaria primaria. El mecanismo por el que la dapsona alivia la trombocitopenia inmunitaria primaria es confuso, pero se ha observado aumento en el conteo plaquetario en 40 a 60% de los beneficiados.<sup>74,75</sup>
- La administración fuera de indicación de rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno de superficie CD20 de la célula B, a veces puede ser una alternativa efectiva a la

esplenectomía. Se perfila como el estándar de atención en niños y adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria resistente crónica.<sup>53,76</sup> Sin embargo, pueden ocurrir efectos secundarios significativos, y los pocos ensayos controlados con distribución al azar no son concluyentes al respecto.<sup>69,72,77</sup> No obstante, no se ha comunicado ningún fallecimiento por su administración.<sup>69</sup> En la actualidad el costo de este fármaco impide su administración en muchas situaciones. Con una reducción potencial del costo en el futuro, rituximab puede convertirse en el estándar de tratamiento, obviando así la necesidad de esplenectomía en una proporción significativa de niños.<sup>72</sup>

- El factor recombinante VIIa se ha administrado con éxito para la hemostasia en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria tras hemorragias que amenacen la vida.<sup>78</sup>

#### *Investigación médica*

En investigación médica, el bloqueo de la vía de supervivencia de la célula B abre panoramas de nuevos tratamientos. Asimismo, enfoques basados en contra de los Tregs podrían revertir la autoinmunidad de manera potencial.<sup>28,29</sup> De la misma forma, nuevos anticuerpos monoclonales en investigación incluyen el receptor anti-Fc (MDX-33) y anti-FcγRIII (GMA-161).<sup>79</sup> Otras líneas de investigación son las concernientes al rozrolimupab, una mezcla de anticuerpos recombinantes humanos RhD monoclonales.<sup>80</sup> Otra vía en exploración es la del inhibidor de la tirosina cinasa esplénica (Syk).<sup>81</sup> Se espera que en el futuro la evidencia de la administración de romiplostin y eltrombopag en pacientes pediátricos acumule más datos de bioseguridad en su administración (ambos cuentan con aprobación de la FDA [Estados Unidos] y NICE [Reino Unido] para tratar la trombocitopenia resistente en adultos).<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria está completamente definido en la actualidad. Los enfoques del mismo siempre serán mantener una concentración óptima de plaquetas para evitar los efectos agravantes que se expresarían en sangrados que pongan en riesgo el estado hemodinámico del paciente. Saber cómo clasificarla con base en las Recomendaciones de la Conferencia de Vicenza de octubre de 2007 facilita de manera práctica la decisión terapéutica con base en el conteo plaquetario.

Asimismo, la reversión de la condición autoinmunitaria mediante el bloqueo de diferentes vías celulares o humorales será la línea de investigación en el futuro, y ampliará las posibilidades posteriores a las fases avanzadas de investigación para asegurar la bioseguridad de los tratamientos en estudio.

## REFERENCIAS

1. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011;153:437-450.
2. Enersen, OD. Werlhof's Disease [Sitio en Internet]. Oslo: Whonamedit? [actualizado: 2015; consultado: 2015 Abr 18]. Disponible en: <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/3349.html>
3. Liebman, HA. Immune thrombocytopenia (ITP): an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:205.
4. Wintrobe MM, Cartwright GE, Palmer JG, et al. Effect of corticotrophin and cortisone on the blood in various disorders in man. *AMA Arch Intern Med* 1951;88:310-336.
5. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10.
6. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-1231.
7. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 1991;77:1884-1893.
8. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000;27:99-103.
9. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2001;114:891-898.
10. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2011;365:734-741.
11. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, 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.
12. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the children's hospital of Alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:691-702.
13. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child* 2007;92:704-707.
14. Ou CY, Hsieh KS, Chiou YH, et al. A comparative study of initial use of intravenous immunoglobulin and prednisolone treatments in childhood idiopathic thrombocytopenic purpur. *Acta Paediatr Taiwan* 2006;47:226-231.
15. Nourse, JP. The KIR2DS2/DL2 genotype is associated with adult persistent/chronic and relapsed immune thrombocytopenia independently of FCGR3a-158 polymorphisms. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:45-50.
16. Seymour LA, Nourse JP, Crooks P, et al. The presence of KIR2DS5 confers protection against adult immune thrombocytopenia. *Tissue Antigens* 2014;83:154-160.
17. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
18. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006;64:356-363.
19. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-2251.
20. Regan C, Shutter J. Amgem to Discuss Romiplostim BLA [Sitio en Internet]. EE.UU: Drugs.com, 2008 Mar 12 [actualizado: 2008 Ago 22; consultado: 2015 Abr 22]. Disponible en: [http://www.drugs.com/nda/romiplostim\\_080312.html](http://www.drugs.com/nda/romiplostim_080312.html)
21. 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.
22. Anoop P. Immune thrombocytopenic purpura: historical perspective, current status, recent advances and future directions. *Indian Pediatr* 2012;49:811-818.
23. Coopamah MD, Garvey MB, Freedman J, Semple JW. Cellular immune mechanisms in autoimmune thrombocytopenic purpura: An update. *Transfus Med Rev* 2003;17:69-80.
24. Kiefel V, Santos S, Weisheit M, et al. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 1987;70:1722-1726.

25. Woods VL, Oh EH, Mason D, McMillan R. Autoantibodies against the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in patients with chronic ITP. *Blood* 1984;63:368-375.
26. Schwartz RS. Immune thrombocytopenic purpura—from agony to agonist. *N Engl J Med* 2007;357:2299-2301.
27. Emmerich F, Bal G, Barakat A, et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007;136:309-314.
28. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-1124.
29. Yu J, Heck S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:1325-1328.
30. Semple JW, Freedman J. Increased antiplatelet T helper lymphocyte reactivity in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1991;78:2619-2625.
31. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008;112:1147-1150.
32. Ghanima W, Holme PA, Tjønnfjord GE. Immunologisk trombocytopeni—patofysiologi og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010;130:2120-2123.
33. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112:999-1004.
34. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determinate its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;118:28-36.
35. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:500-506.
36. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, et al. *AABB Technical Manual*. 18<sup>a</sup> ed. Bethesda: AABB Press, 2014.
37. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-4311.
38. Mais DD. *ASCP quick compendium of clinical pathology*. 3<sup>a</sup> ed. Chicago: ASCP Press, 2014.
39. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005;56:425-442.
40. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. *Ann Intern Med* 1997;126:319-326.
41. Liesner RJ, Machin SJ. ABC of clinical haematology. Platelet disorders. *BMJ* 1997 Mar;314:809-812.
42. Anoop P. Decision to perform bone marrow aspiration in immune thrombocytopenic purpura must be based on evidence. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:91-92.
43. Sandoval C, Visintainer P, Ozkaynak MF, et al. Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:109-112.
44. Naithani R, Kumar R, Mahapatra M, et al. Is it safe to avoid bone marrow examination in suspected ITP? *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:205-207.
45. Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E, Ron-Magaña AL, et al. Trombocitopenia persistente parecida a púrpura trombocitopénica inmune asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos. *Rev Hematol Mex* 2013;14:86-90.
46. Redeghiero 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.
47. 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.
48. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood Rev* 2002;16:23-26.
49. Anoop P. Variations in the treatment threshold for immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:429-431.
50. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
51. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-596.
52. 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.
53. 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.
54. Hilgartner MW, Lanzkowsky P, Smith CH. The use of azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:409-415.
55. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, et al. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93:61-63.
56. Hou M, Peng J, Shi Y, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003;70:353-357.
57. Damodar S, Viswabandya A, George B, et al. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in chil-

- dren and adults: a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005;75:328-331.
58. Marwaha RK, Singh RP, Garewal G, et al. Danazol therapy in immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:193-198.
  59. Imbach P, Kühne T, Müller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:351-356.
  60. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. *Paediatr Child Health* 1999;4:417-421.
  61. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
  62. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13593.
  63. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [Sitio en Internet]. EE.UU: Mayo Clinic; 2014 Dic 10 [consultado: 2015 May 18]. Disponible en: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/idiopathic-thrombocytopenic-purpura/basics/definition/con-20034239>
  64. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648.
  65. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-2247.
  66. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-1681.
  67. Kutter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-1899.
  68. Hawkins T, Sood A. FDA Approves Nplate(TM) for Long-Term Treatment of Adult Chronic ITP. [Comunicado en Internet]. EE.UU: AMGEN; 2008 Ago 22 [consultado: 2015 May 18]. Disponible en: [http://www.amgen.com/media/media\\_pr\\_detail.jsp?year=2008&releaseID=1189823](http://www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2008&releaseID=1189823)
  69. Liang Y, Zhang L, Gao Y, et al. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systemic review. *PLoS One* 2012;7:36698.
  70. GlaxoSmithKline. FDA approves Promacta (eltrombopag), the first oral medication to increase platelet production for people with serious blood disorder. [Comunicado en Internet]. EE.UU: GlaxoSmithKline, 2008 Nov 20 [consultado: 2015 May 18]. Disponible en: [http://web.archive.org/web/20101227031913/http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008\\_pressrelease\\_10127.htm](http://web.archive.org/web/20101227031913/http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008_pressrelease_10127.htm)
  71. George JN, Buchanan GR. Splenectomy and ITP. [Artículo en Internet]. EE.UU: ITP Support Association, 2004 Dic [consultado: 2015 May 18]. Disponible en: <http://www.itpsupport.org.uk/american/%205.%20Splenectomy%20in%20ITP.pdf>
  72. Minkov M. Critical issues concerning splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:734-736.
  73. 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.
  74. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997;97:336-339.
  75. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014;306:103-124.
  76. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000;27:99-103.
  77. National Institute for Health and Care Excellence. Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: rituximab [Guía de práctica clínica en Internet]. EE.UU: NICE, 2014 Oct [consultado: 2015 May 19]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom35>
  78. Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, et al. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol* 2009;88:11-15.
  79. Li X, Hou M. Emerging drugs for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13:237-257.
  80. Stasi R. Rozrolimupab, symphobodies against rhesus D, for the potential prevention of hemolytic disease of the newborn and the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:734-740.
  81. Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, et al. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 2009;113:3154-3160.