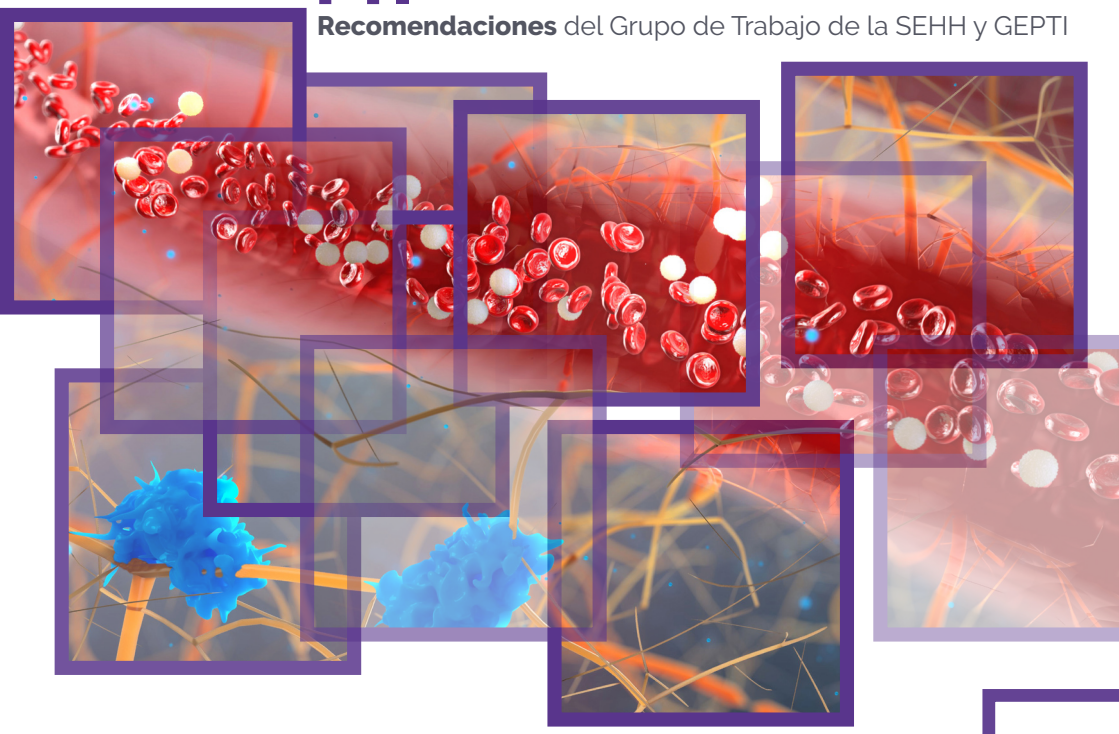
Con el aval de:

GRUPO ESPAÑOL DE PTI

SEHH
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Directrices de **diagnóstico**, **tratamiento** y **seguimiento** de la **PTI**

Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI



Coordinadores:

María Luisa Lozano Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Miguel Ángel Sanz Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Vicente Vicente Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

© 2020 del contenido: los autores

© 2020 de la edición: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia-Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

EDITA: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la libre opinión científica de sus autores.

ISBN digital: 978-84-09-25512-2

ISBN papel: 978-84-09-28044-5

Depósito legal: M-4681-2021

Sumario

1. GENERALIDADES 08

2. DIAGNÓSTICO 19

3. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA 30

4. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA 39

5. OTRAS TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA. PACIENTES REFRACTARIOS 50

6. SEGUIMIENTO 56

7. PTI EN EL NIÑO 67

8. CIRUGÍA 77

9. PTI EN EL ANCIANO 84

10. PTI EN EL EMBARAZO 92

11. SITUACIONES ESPECIALES 104

12. OTRAS TROMBOCITOPENIAS INMUNES 113

13. CALIDAD DE VIDA Y TERAPIAS ALTERNATIVAS 126

14. DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA PTI 135

15. PTI Y COVID-19 142

Índice de autores

Coordinadores:

Lozano Almela, María Luisa
Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Sanz Alonso, Miguel Ángel
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Vicente García, Vicente
Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Autores:

Álvarez Román, María Teresa
Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

Berrueco Moreno, Rubén
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Canaro Hirnyk, Mariana
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Entrena Ureña, Laura
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Fernández Fuertes, Fernando
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria

González López, Tomás José
Hospital Universitario de Burgos

González Porras, José Ramón
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Grande García, Carlos
Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Guinea de Castro, José María
Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz

Autores:

Jarque Ramos, Isidro
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Jiménez Bárcenas, Reyes
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

López Fernández, María Fernanda
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Lozano Almela, María Luisa
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Martínez Martínez, Rafael
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Mingot Castellano, M.ª Eva
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Málaga

Monteagudo Montesinos, Emilio
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Pascual Izquierdo, Cristina
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Perera Álvarez, María del Mar
Hospital General Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Ribera Santasusana, Josep María
Hospital Germans Trias i Pujol. ICO. Badalona, Barcelona

Sánchez González, Blanca
Hospital del Mar/Parc de Salut Mar. Barcelona

Sanz Alonso, Miguel Ángel
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Valcárcel Ferreira, David
Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO).
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

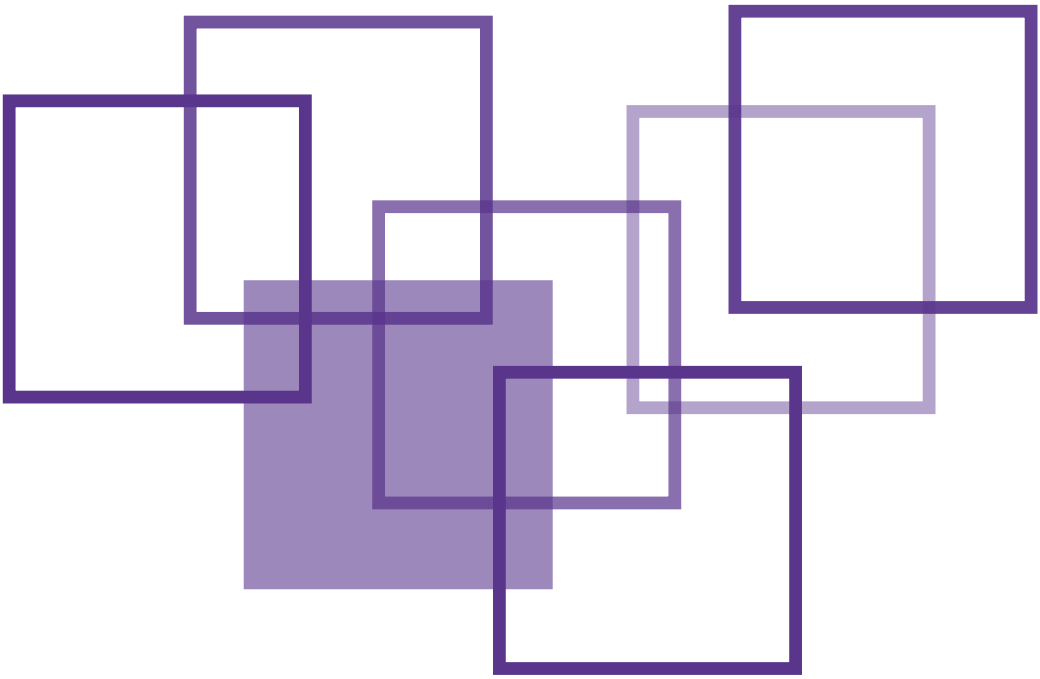
Vicente García, Vicente
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida sin una causa identificable. La patogenia de este cuadro es compleja, existiendo una desregulación de tipo humoral y celular que conduce a una trombocitopenia progresiva como consecuencia de defectos de producción y un incremento de la destrucción de las plaquetas. Especialmente los adultos pueden presentar un riesgo hemorrágico que requiere intervención médica y, además, la calidad de vida de los enfermos se encuentra deteriorada. El hecho de que la presentación, las características y el curso clínico sean muy variables y heterogéneos conlleva que la toma de decisiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes sea particularmente difícil.

En 2011, se elaboró por vez primera en nuestro país un documento de consenso que se constituyó en la referencia para el diagnóstico y el tratamiento de la PTI en España. Durante la última década, se han producido importantes cambios en el manejo de estos pacientes, y en las opciones de tratamiento. Esta monografía es una actualización del manual de consenso de 2011. En este documento, un panel de expertos proporciona recomendaciones sobre el diagnóstico y el manejo de la PTI en adultos, ancianos, durante el embarazo y en niños, así como consideraciones de calidad de vida, situaciones especiales y discontinuación de terapias.

Somos conscientes de que este es un campo rápidamente cambiante y de que se prevé que en los próximos tiempos sean aprobados un gran número de nuevos agentes que cambien la perspectiva terapéutica de nuestros enfermos. Confiamos en que estos avances se acompañen de un mejor conocimiento de la fisiopatología de este cuadro y de las particularidades de diferentes enfermos, de manera que podemos anticipar que en el futuro podremos ofrecer un manejo más personalizado a nuestros pacientes.

Gracias al apoyo de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), se presenta este documento que esperamos constituya una herramienta útil para toda la comunidad hematológica, y que contribuya a la optimización de la calidad de la asistencia a estos pacientes.



Capítulo 1
Generalidades

La trombocitopenia inmune (PTI), previamente denominada púrpura trombopénica idiopática, es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de plaquetas y una producción deficiente de estas por parte de los megacariocitos. Esta patología se define típicamente por una reducción transitoria o persistente del recuento plaquetario y por un incremento en el riesgo de sangrado.

El avance de los últimos años en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, sumado a la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas, propició que hace una década se elaboraran informes de consenso internacional con la intención de proporcionar recomendaciones en relación con el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad[1]. Al mismo tiempo, o poco después, la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH), así como diferentes sociedades científicas europeas, promovieron la elaboración de directrices nacionales para adaptar los conocimientos recientes a la práctica y los recursos de cada país (Alemania, Noruega, España, Austria, Suecia y Francia). También en nuestro país se redactaron guías propias[2] y se revisaron las similitudes y diferencias de las anteriormente citadas[3].

Teniendo en cuenta los numerosos hallazgos nuevos en esta patología, recientemente han sido publicadas las guías alemanas-suizas-austriacas[4], al igual que las brasileñas[5] o las japonesas[6], la actualización del consenso internacional[7] y también las de la ASH[8]. Considerando el compromiso del Grupo Español de PTI (GEPTI) en mantener unas guías actualizadas en esta enfermedad, se han elaborado estas nuevas recomendaciones con la intención de ayudar a tomar decisiones y de fomentar la estandarización del manejo de estos pacientes. Estas guías se centran fundamentalmente en el manejo de pacientes adultos, ya que en nuestro país recientemente se han elaborado por parte de la Asociación Española de Pediatría las referentes a la población infantil[9].

Definiciones y fases de la enfermedad

La terminología adoptada en este documento es consistente con la declaración de consenso del grupo de trabajo internacional de PTI publicado en 2009[10].

La PTI se define como un recuento de plaquetas de menos de 100×10^9/L sin evidencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia (PTI primaria) o consecuencia

de otras condiciones (PTI secundaria) que conllevan una destrucción de tipo inmune de estas células (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, virus de la hepatitis C –VHC–, lupus eritematoso sistémico –LES–, leucemia linfática crónica –LLC–, o la trombocitopenia inmune inducida por fármacos).

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico determina si la PTI se denomina como de reciente diagnóstico (hasta 3 meses desde el diagnóstico), persistente (de 3 a 12 meses desde el diagnóstico) o crónica (más de 12 meses desde el diagnóstico).

Las respuestas a la terapia se pueden definir como simplemente «respuesta», si se ha producido un recuento de plaquetas por encima de 30×10^9/L que al menos ha duplicado el recuento basal, o «respuesta completa» si se alcanzan valores superiores a 100×10^9/L.

Adicionalmente, se considera PTI grave aquella patología que cursa con síntomas hemorrágicos suficientes para indicar tratamiento, lo cual ocurre típicamente cuando el recuento de plaquetas es inferior a 20×10^9/L. La denominación de PTI refractaria se refiere a la ausencia primaria de respuesta (o recaída) a la esplenectomía y adicionalmente es grave, es decir, asociada con un sangrado o riesgo de sangrado que requiere terapia.

Aunque la adopción de esta terminología ha permitido establecer un marco estandarizado en el que interpretar los datos de los diferentes estudios, existen diversas limitaciones, por lo que en la actualidad se está trabajando para acometerlas en futuros documentos de consenso: a) teniendo en cuenta que en la actualidad se emplean diferentes líneas terapéuticas en segundas y posteriores líneas que no necesariamente incluyen esplenectomía, debe revisarse la denominación de PTI refractaria; b) la diferenciación entre las fases de PTI es artificial y claramente no refleja diferencias establecidas en cuanto a comportamientos fisiopatológicos diversos; y c) durante la última década, la disponibilidad de nuevas terapias médicas ha revelado la posibilidad de respuestas libres de tratamiento, cuya definición todavía no ha sido consensuada, lo que debe llevarse a cabo con datos que respalden su validez, y permitir la inclusión de un nuevo objetivo terapéutico en los ensayos e incluso en la práctica clínica.

Epidemiología

La incidencia de PTI tanto en adultos como en niños es de 0,2-0,4 casos por cada 10.000 habitantes por año. Sin embargo, puesto que es más frecuente que esta enfermedad se cronifique en adultos, la prevalencia es de alrededor de 0,4-0,5 y de 0,9-2,6 por 10.000 habitantes en edad pediátrica y en población adulta, respectivamente[11,12]. Considerando la prevalencia de menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes, se considera una enfermedad rara (enfermedad huérfana).

La distribución en adultos es bimodal, con un pico en adultos jóvenes (predominantemente mujeres) y también una incidencia mayor en ancianos (en este último caso, con afectación similar de ambos sexos). Aunque las remisiones espontáneas de la enfermedad suelen producirse durante el primer año desde el diagnóstico, en los pacientes que se cronifican la tendencia en ausencia de tratamiento es a una reducción progresiva de las cifras de plaquetas. Puesto que entre una quinta parte y un tercio de las personas con PTI serán asintomáticos al momento del diagnóstico (es decir, identificados debido a un hallazgo incidental de trombocitopenia), es posible que la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad sean superiores a las que reflejan estos números.

Fisiopatología

Todavía no se conoce con exactitud cómo se produce la desregulación inmune que causa esta enfermedad[8]. Clásicamente, se pensaba que la patogenia de la PTI estaba mediada exclusivamente por la producción de anticuerpos contra las plaquetas, lo que inducía una opsonización de estas y su destrucción por parte de macrófagos, fundamentalmente esplénicos.

Esto daría lugar a la presentación por parte de dichos macrófagos de antígenos derivados de plaquetas, lo que activaría las células T CD4+. Dichos linfocitos CD4+ autorreactivos estimularían las células B (lo que podría también producirse directamente por plaquetas que sobreexpresaran CD40L) y con ello los linfocitos B se diferenciarían en células plasmáticas que producirían más anticuerpos antiplaquetarios.

Se han propuesto mecanismos adicionales, como la presencia de células T CD8+ circulantes, que participarían directamente en la destrucción de plaquetas, o la disminución en el número y/o la función de linfocitos T reguladores (Treg), que impediría el control de la respuesta autoinmune, perpetuándose de manera indefinida.

Adicionalmente, el defecto en la producción de plaquetas sería consecuencia de una disminución en la maduración de megacariocitos ocasionada por diferentes mecanismos: autoanticuerpos que se unen a las glucoproteínas expresadas por estos, que causan citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por parte de los macrófagos, y también por daño directo a estas células por parte de las células T, especialmente las células T CD8+. Además, los niveles de trombopoyetina (TPO), el principal factor de proliferación y maduración de los megacariocitos, no se elevan de manera similar a otras trombopenias, lo que contribuye a la producción insuficiente de plaquetas[13].

Constituye una enfermedad multifactorial, en la que estas alteraciones surgen por la combinación de estímulos que pueden ser tanto genéticos como adquiridos. En el segundo caso, las causas frecuentes son las infecciones víricas y otras afecciones sistémicas, como enfermedades autoinmunes o neoplasias linfoides.

Presentación clínica

Predisposición al sangrado

En la mayoría de los pacientes, la presentación más habitual es en forma de sangrado, sobre todo cutáneo-mucoso, como epistaxis, equimosis u otras manifestaciones hemorrágicas, coincidiendo con recuentos de plaquetas por debajo de 20×10^9/L, aunque algunos pacientes rara vez sangran, a pesar de valores inferiores a 5×10^9/L. En general, los pacientes con PTI tienen menos intensidad y frecuencia de manifestaciones hemorrágicas para cualquier cifra de plaquetas en comparación con otras situaciones clínicas con similares recuentos plaquetarios. El sangrado cerebral o en otros órganos internos es raro y, por lo general, suelen coexistir otros factores predisponentes. Hay que destacar que, con la edad, no solo aumenta el riesgo de hemorragia cerebral, sino fundamentalmente en el tubo digestivo. Se desconoce si la predisposición al sangrado

se debe al epítopo reconocido por el autoanticuerpo, al tamaño y/o la reactividad de las plaquetas o a factores adicionales no propiamente del sistema hemostático. Tampoco hay una explicación fisiopatológica de la fatiga marcada, que puede estar asociada con recuentos bajos de plaquetas.

Riesgo de trombosis

A pesar del riesgo hemorrágico de estos enfermos, los pacientes con PTI también tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de trombosis arterial[14]. El infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular y el TEV se producen incluso con recuentos de plaquetas menores de 30×10^9/L. La fisiopatología del TEV y de los eventos arteriales en la PTI sigue sin estar aclarada. Entre los factores que contribuyen, deben considerarse elementos como el incremento de micropartículas circulantes procoagulantes, un estado proinflamatorio, plaquetas más inmaduras y apoptóticas, una alta prevalencia de factores clínicos predisponentes de trombosis, al igual que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el incremento de trampas extracelulares de neutrófilos (NET)[15,16]. Además, los efectos secundarios de los tratamientos administrados suponen un riesgo adicional, las inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) y los corticosteroides son agentes protrombóticos documentados, la esplenectomía conlleva un riesgo de TEV relativamente alto y los agonistas del receptor de la TPO (TPO-RA) también parecen incrementar el riesgo de episodios vasculares, aunque de manera más reducida que cuando se administran en indicaciones distintas de la PTI[17].

El clínico que se enfrenta a un paciente con PTI debe ser consciente de esta mayor incidencia de episodios vasculares. Especialmente en pacientes mayores de 60 años con factores de riesgo adicionales, como tratamiento prolongado con corticosteroides, tratamiento de reposición estrogénica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, fibrilación auricular, enfermedad valvular, enfermedad coronaria, obesidad, inmovilización, o episodios vasculares previos, se debe hacer un esfuerzo para mejorar los factores de riesgo personales modificables. Estos elementos siempre se deben tener en cuenta antes de plantear la esplenectomía, un procedimiento quirúrgico que incrementará el riesgo trombótico a lo largo de toda la vida del paciente.

Los marcadores biológicos que pueden determinarse de rutina relacionados con el desarrollo de episodios vasculares son el anticoagulante lúpico y los anticuerpos antinucleares[18], aunque no se aboga por su análisis indiscriminado salvo en circunstancias específicas.

Otros síntomas

Los pacientes con PTI tienen un mayor riesgo de infección justificada clásicamente por la terapia con inmunosupresores o esplenectomía. En el momento actual, se acepta que las plaquetas son células inmunes y que cooperan en la defensa contra las infecciones con otras células consideradas como «fagocitos naturales». La reducción de las cifras de plaquetas en la PTI, con independencia del tratamiento con esteroides, incrementa el riesgo de infecciones[19]. Es frecuente que en los pacientes con PTI coexistan anomalías tiroideas, generalmente de naturaleza autoinmune, lo que puede presentarse con síntomas clínicos de estas patologías.

Adicionalmente, estos pacientes pueden presentar clínica de ferropenia secundaria a sangrados (especialmente relevante en mujeres en edad fértil) o solapamiento de síntomas derivados de deficiencias de vitamina B_{12} con o sin ferropenia debido a la presencia de una anemia perniciosa. Como se ha comentado, muchos pacientes con PTI se quejan de agotamiento y fatiga, trastornos depresivos o deterioro cognitivo, en posible relación con el estado proinflamatorio o por el impacto emocional o físico que los tratamientos pueden producir, influyendo claramente en la calidad de vida.

Pronóstico

La mayoría de los niños y una tercera parte de los adultos con PTI alcanzarán en ocasiones cifras de plaquetas por encima de 100×10^9/L sin medicación o tras la retirada de esta, y el curso de la enfermedad será autolimitado. Estas remisiones espontáneas a menudo ocurren dentro de los primeros 6 meses, pero también se han informado de mejoras en el recuento de plaquetas años más tarde. Por otro lado, algunos casos de remisiones espontáneas en realidad pueden representar formas de trombocitopenia autolimitadas debido a otras causas, especialmente medicamentosas, que se solucionan

cuando son retirados estos agentes. Aproximadamente un 10% de los pacientes con PTI durante su seguimiento desarrollarán otro trastorno, bien autoinmune como el LES o la tiroiditis autoinmune, o bien hematológico como la LLC.

La muerte en un paciente con PTI está causada primariamente por sangrado y/o por complicaciones de los tratamientos administrados (por ejemplo, infecciones relacionadas con esteroides o con esplenectomía). Hasta hace 10 años, el riesgo de sangrado fatal se situaba entre el 0 en la población pediátrica y el 13% en los mayores de 60 años. En el momento actual, considerando la reducción en la prescripción de corticosteroides y la disponibilidad de nuevos fármacos, como los TPO-RA, el pronóstico ha mejorado de manera significativa. Se carecen de estudios prospectivos que constaten de manera fehaciente el impacto que los cambios terapéuticos de la última década han tenido en la mortalidad de la enfermedad.

Puntos relevantes

1. La terminología adoptada en este documento es consistente con la declaración de consenso del grupo de trabajo internacional de PTI publicado en 2009. Teniendo en cuenta que existen diversas limitaciones en las definiciones de dicho documento, en la actualidad se está trabajando para acometer nueva terminología en un futuro documento de consenso.

2. La incidencia de PTI tanto en adultos como en niños es de 0,2-0,4 casos por cada 10.000 habitantes por año.

3. Las principales manifestaciones asociadas a PTI, además de un incremento en las tasas de sangrado, son un aumento del riesgo trombótico, astenia (en ocasiones independiente de las cifras de plaquetas) y tendencia a infecciones. Los pacientes pueden presentar numerosos efectos adversos relacionados con los tratamientos administrados.

4. Es previsible que la incorporación de nuevos agentes terapéuticos en la última década haya conllevado un cambio en el pronóstico de los enfermos, aunque se desconoce el impacto en la tasa y las causas de mortalidad por esta enfermedad.

Bibliografía

1 / **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.

2 / **Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al.** [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2012;138(6):261e1-e17.

3 / **Grande García C, Martínez Martínez R, Valcárcel Ferreiras D; Grupo de Estudio de Trombocitopenia Inmune Primaria de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.** [Comparison of international guidelines for primary autoimmune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2014;143(9):408-19.

4 / **Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhne T, et al.** Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1-30.

5 / **Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento A, Villaca PR, Bernardo WM.** Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associacao Medica Brasileira - 2018. Hematol Transfus Cell Ther. 2018;40(1):50-74.

6 / **Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al.** Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. Int J Hematol. 2020;111(3):329-51.

7 / **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.

8 / **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.

9 / **Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A, Dasi MA, Sastre A, Berrueco R, et al.** [Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: PTI-2018]. An Pediatr (Barc). 2019;91(2):127e1-e10.

10 / **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93.

11 / **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(2):83-9.

12 / **Hedman A, Henter JI, Hedlund I, Elinder G.** Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. Acta Paediatr. 1997;86(2):226-7.

13 / **Audia S, Mahevas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B.** Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2017;16(6):620-32.

14 / **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017;1(24):2280.

15 / **Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salcés M, Rivas Pollmar MI, et al.** Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. Thromb Haemost. 2019;119(4):645-59.

16 / **Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De Los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al.** Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? Platelets. 2019:1-7.

17/ **Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, et al.** Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2015;145(12):511-9.

18 / **Hollenhorst MA, Al-Samkari H, Kuter DJ.** Markers of autoimmunity in immune thrombocytopenia: prevalence and prognostic significance. Blood Adv. 2019;3(22):3515-21.

19 / **Qu M, Liu Q, Zhao HG, Peng J, Ni H, Hou M, et al.** Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. Ann Hematol. 2018;97(9):1701-6.

Capítulo 2
Diagnóstico

Aunque la trombocitopenia inmune (PTI) es la causa más común de trombocitopenia aislada, actualmente no hay pruebas lo suficientemente sensibles o específicas para confirmar este diagnóstico, que sigue siendo de exclusión. No hay consenso sobre el conjunto de pruebas a realizar y la práctica varía mucho. Hay que sospechar una PTI y debe iniciarse su estudio en los pacientes que presenten una trombocitopenia aislada < 100×10^9/L[1]. Es esencial realizar una anamnesis, la historia familiar y un examen físico exhaustivo y completo, lo que puede proporcionar información valiosa y facilitar en gran medida el diagnóstico para excluir las causas secundarias no inmunes e inmunes de trombocitopenia.

En la historia clínica deben considerase los antecedentes personales y familiares de sangrado, las características del mismo (cutáneo o mucoso), la gravedad, la extensión y el tiempo de evolución. Al mismo tiempo, debe identificarse la presencia de condiciones médicas y fármacos que aumenten el riesgo hemorrágico[2]. La exploración física debe basarse, sobre todo, en la búsqueda de lesiones hemorrágicas, presencia de hepatoesplenomegalia y adenopatías.

Recomendaciones para el diagnóstico: diagnóstico diferencial y pruebas básicas

Anamnesis

Uno de los pilares fundamentales del diagnóstico de esta enfermedad es una anamnesis rigurosa. A diferencia de otras muchas enfermedades, la ayuda de sofisticadas pruebas diagnósticas complementarias no suele tener gran valor. Esto es un desafío en muchas ocasiones, ya que el diagnóstico diferencial de trombocitopenia es extenso *(Tabla 1)*. Aproximadamente un 20% de las trombocitopenias inmunes se asocia a otros procesos subyacentes, lo que obliga al diagnóstico diferencial con otras causas de trombocitopenia tanto inmunes como no inmunes[3].

La trombocitopenia inducida por fármacos es el diagnóstico diferencial más importante y a menudo difícil. También se debe preguntar por la ingesta de medicamentos naturopáticos y de venta libre, y por el abuso de alcohol. Su incidencia es de aproximadamente 0,1 por 10.000 por año (PTI: 0,2-0,4 por 10.000 por año).

TABLA 1. Enfermedades que hay que considerar en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia

Enfermedades de la médula ósea, incluidos síndromes mielodisplásicos, leucemias, otras neoplasias, enfermedad metastásica, anemia aplásica, mielofibrosis y enfermedad de Gaucher
Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis o hipertensión portal)
Trombocitopenia hereditaria
Trombocitopenia inmune secundaria, por infecciones (VIH, VHC, VHB), trastornos autoinmunes/inmunodeficiencia (CVID, lupus eritematoso sistémico o ALPS), malignidad (por ejemplo, trastornos linfoproliferativos)
Esplenomegalia
Fármacos que incluyen heparina, alemtuzumab, inhibidores de PD-1, abciximab, valproato; abuso de alcohol, consumo de quinina, exposición a toxinas ambientales o quimioterapia, productos de herboristería
Otros trastornos microangiopáticos (CID, PTT, HUS), síndrome de Evans
Transfusiones recientes (púrpura postransfusional) y vacunas
Otros: ferropenia, déficit de vitamina B_{12} o folato, embarazo, hemangiomas gigantes, aneurisma o embolia pulmonar masiva. Hiper- o hipotiroidismo. Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos

ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; CID: coagulación intravascular diseminada; CVID: inmunodeficiencia común variable; HUS: síndrome hemolítico urémico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

La PTI inducida por fármacos generalmente tiene un curso agudo y, después de la interrupción de la droga, el recuento de plaquetas se recupera por lo general rápidamente. Es relevante descartar enfermedad microangiopática (generalmente coexiste con anemia hemolítica) y transfusiones la semana anterior.

En la población pediátrica, las infecciones previas anteceden el diagnóstico de PTI en el 55% de los casos y también en niños la vacunación triple vírica incrementa el riesgo temporal de padecer esta enfermedad. Este riesgo de PTI tras la vacunación es mucho menos relevante en adultos. Además, es necesario considerar en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad la trombocitopenia gestacional y la relacionada con malformaciones vasculares[4].

I-WISh es una encuesta transversal de más de 1.500 pacientes con PTI y 472 médicos llevada a cabo en 13 países. Cuando médicos familiarizados con el manejo de pacientes con PTI fueron preguntados acerca de cuáles, en su experiencia, entre una lista de 15 condiciones, se clasifican erróneamente como PTI sin serlo, la trombocitopenia inducida por fármacos (DIT, por sus siglas en inglés) fue la más frecuente, seguida de la anemia aplásica/síndromes mielodisplásicos y la enfermedad hepática[5]. Que el diagnóstico erróneo más común sea la DIT, destaca la necesidad de una mejor determinación (actualmente no disponible en muchos centros) y la necesidad en algunos casos de reemplazar todos los medicamentos que el paciente está tomando en el momento del diagnóstico. La alta tasa de PTI secundaria y la ausencia de pruebas específicas para PTI contribuyen a las dificultades con el diagnóstico. En esta encuesta, los facultativos manifestaron que, en su opinión, entre la tercera y la cuarta parte de los enfermos (28%) tienen PTI secundaria, siendo las tres causas más frecuentes: lupus eritematoso sistémico (LES), nuevamente DIT y leucemia linfática crónica[6].

Los resultados del análisis retrospectivo real de registros de pacientes muestran que existe un error diagnóstico en el 15% de los pacientes con sospecha de tener PTI primaria[7]. Esto sucede especialmente y de manera frecuente en pacientes con trombocitopenias hereditarias: el 30-50% de ellos son diagnosticados durante tiempos prolongados como PTI y expuestos a tratamientos inadecuados[8].

Test diagnósticos

Como pruebas básicas, es preciso solicitar un hemograma completo con reticulocitos y un frotis de sangre periférica, que ayuda a excluir otras condiciones como pseudotrombocitopenia y orientar o no hacia algunas formas de trombocitopenia hereditaria. A pesar de la relevancia de un examen cuidadoso de una extensión de sangre periférica, este es el principal motivo de desviaciones en la práctica clínica en nuestro país[9]. Las pruebas diagnósticas adicionales recomendadas como parte de la evaluación básica del paciente son los estudios serológicos para infecciones retrovirales (virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–), la hepatitis viral B y C (VHB, VHC), y los niveles basales de inmunoglobulinas.

Las investigaciones de segundo nivel deben estar motivadas por hallazgos clínicos y los resultados del frotis de sangre periférica. Si existe sospecha de otra patología

o en caso de no respuesta del paciente al tratamiento estándar, se debe realizar un estudio medular para descartar trastornos centrales primarios. No existe una prueba hematológica o bioquímica única para el diagnóstico de esta enfermedad y no hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de anticuerpos antiplaquetarios, antifosfolípidos, anticuerpos antinucleares, niveles de trombopoyetina o recuentos de plaquetas inmaduras obtenidos en analizadores automáticos en la evaluación de pacientes con sospecha de PTI. Si se administra tratamiento, el incremento de las plaquetas puede orientar hacia una causa inmune de la trombocitopenia, aunque puede ser primaria o secundaria.

El grupo de consenso internacional, en el año 2010, estableció unas propuestas de diagnóstico para adultos y niños con sospecha de PTI[10] y, en su actualización en 2019[6], no solo no se han incrementado el número de test a realizar de manera obligada, sino que 3 de ellos (estudio de médula ósea, determinación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y determinación de la prueba de antiglobulina humana) han sido relegados a test de potencial utilidad. Las herramientas se agrupan en 3 conjuntos de recomendaciones *(Figura 1)*.

Adicionalmente, se sabe que aunque la ferropenia generalmente suele asociarse a trombocitosis, en un pequeño porcentaje de casos produce trombocitopenia, por lo que en la guía alemana se recomienda su detección[4]. Las recomendaciones del grupo de trabajo francés también incluyen los test bioquímicos básicos que evalúan la función hepática, proteinograma y determinación de anticuerpos antinucleares. Desde nuestro punto de vista, descartar alteraciones de la función hepática es relevante en la primera aproximación diagnóstica y solicitar un estudio básico de orina para evaluar la presencia de microhematuria y/o proteinuria.

Indicaciones del estudio de médula ósea

Con independencia de la edad, no es necesaria la realización de forma rutinaria de un estudio de médula ósea para el diagnóstico de una PTI, siempre que la historia clínica, la exploración física, los recuentos de sangre periférica y el examen del frotis de sangre periférica no muestre anomalías diferentes a una trombocitopenia aislada. En el caso de que el paciente presente síntomas o signos no habituales, presencia de otras citopenias, anomalías en el frotis de sangre periférica, presente fracaso al tratamiento o antes de rea-

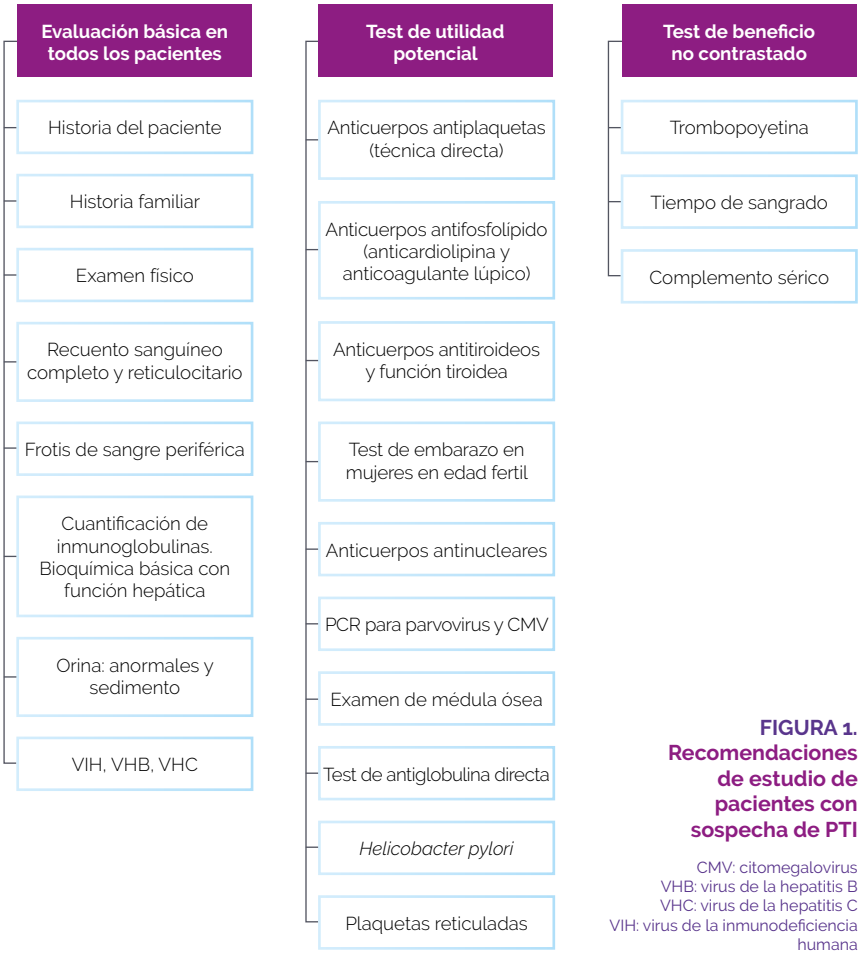


FIGURA 1. Recomendaciones de estudio de pacientes con sospecha de PTI

CMV: citomegalovirus
VHB: virus de la hepatitis B
VHC: virus de la hepatitis C
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

lizar una esplenectomía, el estudio de médula ósea, aunque no confirme el diagnóstico de PTI, puede ayudar a excluir otras causas de trombocitopenia. En los casos en los que se solicite el estudio de médula ósea, este debe incluir aspirado y biopsia, estudio de citometría, citogenética y biología molecular, especialmente para descartar mielodisplasia.

Estudio de *Helicobacter pylori*

Desde un estudio publicado en 1998[11], diferentes trabajos han propuesto un vínculo fisiopatológico entre la PTI y la infección crónica por *H. pylori*. Los informes clínicos han descrito una resolución espontánea de los síntomas de PTI en aproximadamente el 50% de los pacientes con PTI crónica después del tratamiento empírico de la infección por *H. pylori*, pero la respuesta parece depender del ámbito geográfico de los pacientes. Los pacientes con PTI de países del este asiático tienen más probabilidades de expresar anticuerpos positivos contra el gen de citotoxicidad asociado a *H. pylori* (CagA), que está asociado con un mayor riesgo de enfermedades gástricas, incluido el carcinoma.

Si bien el mecanismo definitivo por el cual *H. pylori* puede inducir trombocitopenia sigue siendo desconocido, las rutas propuestas incluyen la imitación molecular de CagA de los autoanticuerpos contra las glucoproteínas (I y II) de la superficie de las plaquetas, así como las anomalías en la actividad fagocítica de los monocitos. Elucidar los mecanismos moleculares exactos de la destrucción plaquetaria en pacientes con PTI y *H. pylori* positivo, al tiempo que considerar las diferencias geográficas en las tasas de respuesta, podría ofrecer una idea de cómo utilizar mejor la erradicación clínica de *H. pylori* para tratar la PTI, pero requerirá estudios bien diseñados para confirmar la relación causal sugerida entre la infección bacteriana y la enfermedad autoinmune[12]. En nuestro país, el único estudio realizado en este sentido muestra una tasa de respuesta plaquetaria tras la erradicación del *H. pylori* del 13%[13].

Nuevos test diagnósticos (marcadores moleculares, miARN, etc.)

A pesar de que se ha dedicado mucho esfuerzo a la mejora de la detección de anticuerpos antiplaquetarios como ensayo con potencial utilidad diagnóstica para esta enfermedad, la revisión sistemática y metaanálisis de la utilidad de los estudios que identifican anticuerpos dirigidos contra glucoproteínas propias de la superficie de la plaqueta reflejan resultados subóptimos[14]. En el caso de los test directos, la sensibilidad es del 53% y la especificidad del 93%, mientras que las pruebas indirectas presentan una sensibilidad mucho peor, del 18%, manteniéndose la especificidad en el 96%.

Estos resultados lo que reflejan es que una prueba de autoanticuerpos positiva puede ser útil para confirmar PTI, pero una prueba negativa no descarta esta patología.

Los estudios de transcriptoma, metaboloma y proteoma de la enfermedad detectan vías desreguladas, como la de apoptosis, metabolismo oxidativo, hipoxia o la del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)[15-17]. También se han comunicado asociaciones significativas entre esta enfermedad y polimorfismos de un solo nucleótido en genes relacionados con la inmunidad que codifican quimiocinas específicas en el locus HLA, así como en los receptores Fcg2[18]. Nuevos biomarcadores como miARN también se reconocen cada vez más como posibles indicadores de PTI, pero hasta el momento ninguno de ellos ha sido validado en cuanto a su capacidad diagnóstica[19]. La mayoría de los estudios de asociación en pacientes con PTI se han realizado en pequeñas cohortes y en subgrupos étnicos específicos, por lo que deben interpretarse con precaución. Además, muchas de las asociaciones identificadas se observan comúnmente en otras enfermedades autoinmunes o proinflamatorias y, por tanto, son factores predisponentes generales y no específicos para la PTI.

El diagnóstico preciso de la PTI sigue siendo difícil, y la prueba diagnóstica ideal para llevarlo a cabo de manera más rigurosa aún no se ha desarrollado. No existe una fórmula que permita un diagnóstico universalmente preciso y ninguna prueba se considera como altamente específica y sensible, consecuencia de que la enfermedad es la expresión clínica de una variedad de trastornos que, a través de diferentes mecanismos subyacentes, ocasionan trombocitopenia.

Puntos relevantes

1. El diagnóstico de PTI se realiza por exclusión sistemática de otras causas de trombocitopenia y se basa, sobre todo, en la historia clínica, la exploración física, el hemograma y la extensión de sangre periférica.
2. La revisión del frotis de sangre periférica es esencial en el diagnóstico.
3. Los estudios diagnósticos complementarios se deben solicitar en función de la presentación y el curso clínico de la enfermedad.
4. La determinación de anticuerpos antiplaquetarios no está indicada de forma rutinaria, aunque pueden ser de ayuda en casos difíciles.
5. Con independencia de la edad, el estudio de médula ósea no se debe realizar de forma sistemática.

Bibliografía

1 / **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93.

2 / **Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET.** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113(26):6511-21.

3 / **Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al.** Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol. 2017;92(6):493-500.

4 / **Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhne T, et al.** Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1-30.

5 / **Bussel JB, Tomiyama Y, Michel M, Provan D, Hou M, Santoro C, et al.** Physicians' perceptions on causes of primary and secondary ITP and leading causes of misdiagnosis: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISh). HemaSphere. 2019 June;abstract 311.

6 / **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.

7 / **Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al.** Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Adv. 2017;1(25):2414-20.

8 / **Noris P, Schlegel N, Klersy C, Heller PG, Civaschi E, Pujol-Moix N, et al.** Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. Haematologica. 2014;99(8):1387-94.

9 / **Lozano ML, Revilla N, González-López TJ, Novelli S, González-Porras JR, Sánchez-González B, et al.** Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. Ann Hematol. 2016;95(7):1089-98.

10 / **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.

11 / **Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G.** Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1998;352(9131):878.

12 / **Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG.** Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: a Review and the Role of Biogeography. Helicobacter. 2015;20(4):239-51.

13 / **Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, et al.** Absence of platelet response after eradication of Helicobacter pylori infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2001;115(4):1002-3.

14 / **Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I.** The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. J Thromb Haemost. 2019;17(5):787-94.

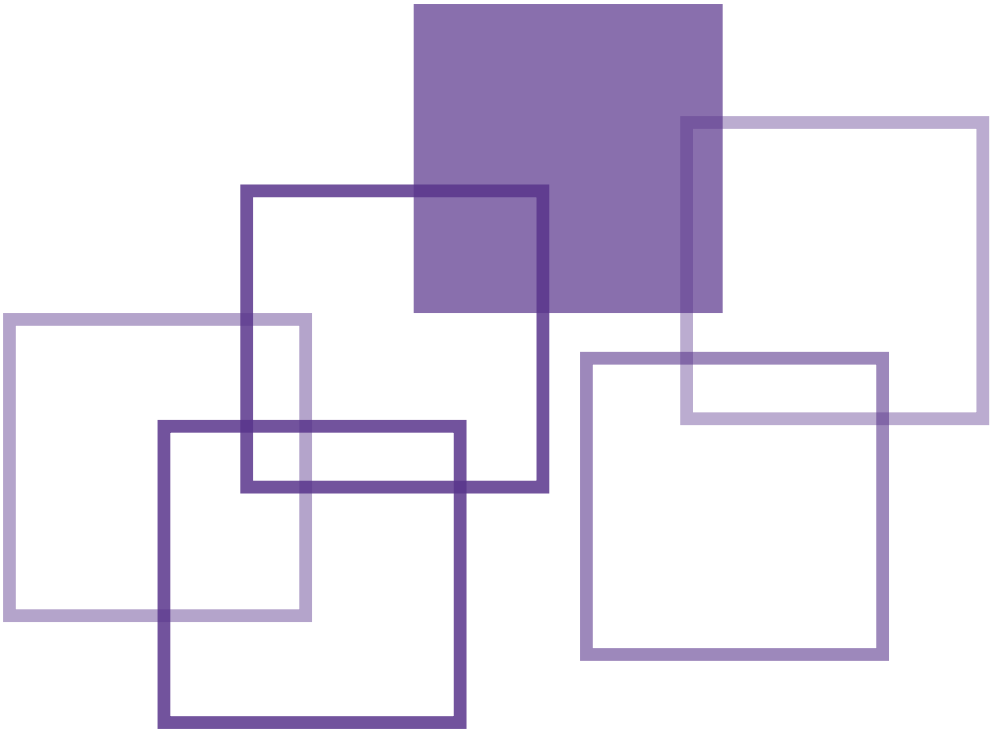
15 / **Bal G, Futschik ME, Hartl D, Ringel F, Kamhieh-Milz J, Sterzer V, et al.** Identification of novel biomarkers in chronic immune thrombocytopenia (ITP) by microarray-based serum protein profiling. Br J Haematol. 2016;172(4):602-15.

16 / **Li Y, Li Y, Lu W, Li H, Wang Y, Luo H, et al.** Integrated Network Pharmacology and Metabolomics Analysis of the Therapeutic Effects of Zi Dian Fang on Immune Thrombocytopenic Purpura. Front Pharmacol. 2018;9:597.

17 / **Ye QD, Jiang H, Liao XL, Chen K, Li SS.** Identification and Validation of Gene Expression Pattern and Signature in Patients with Immune Thrombocytopenia. SLAS Discov. 2017;22(2):187-95.

18 / **Audia S, Mahevas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B.** Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2017;16(6):620-32.

19 / **De Los Reyes-García AM, Arroyo AB, Teruel-Montoya R, Vicente V, Lozano ML, González-Conejero R, et al.** MicroRNAs as potential regulators of platelet function and bleeding diatheses. Platelets. 2019;30(7):803-8.



Capítulo 3
Tratamiento de primera línea

Consideraciones generales

El tratamiento de primera línea se administra, por lo general, en la presentación inicial de los pacientes con trombocitopenia profunda y/o manifestaciones hemorrágicas. Los agentes en esta categoría (corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas –Ig i.v.–) deben de tener un inicio de acción relativamente rápido (típicamente 1-7 días) y generalmente no se consideran tratamientos apropiados a largo plazo. La mayoría de los adultos con PTI no mantendrán recuentos adecuados de plaquetas después de los tratamientos de primera línea y precisarán de terapias de segunda línea. Con ello, los objetivos principales del tratamiento inicial de la PTI son revertir y/o evitar la hemorragia, manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro (por lo general, superior a 20×10^9/L). Además, la decisión del inicio y el tipo de tratamiento debe ser individualizada para el paciente y la fase de la enfermedad, y debe buscar una mejora en la calidad de vida, reducir las limitaciones en las actividades de la vida cotidiana y minimizar en lo posible la toxicidad de los tratamientos administrados.

Se debe considerar la preferencia del paciente al discutir las opciones de tratamiento. Hay que recordar que síntomas como la fatiga pueden tener una gran repercusión en la vida de los enfermos y, en ocasiones, favorecer el inicio de tratamientos. Siempre que sea posible, se debe buscar el tratamiento ambulatorio de los enfermos, aunque en pacientes adultos de reciente diagnóstico con sangrado activo o cifras $< 20 \times 10^9$/L de plaquetas se recomienda el ingreso hospitalario para el inicio del tratamiento de primera línea.

Sin embargo, si el paciente permanece asintomático tras 48-72 horas, no es necesario que permanezca ingresado hasta que normalice la cifra de plaquetas. En pacientes de edad avanzada, que presentan un mayor riesgo de hemorragia grave[1], anticoagulados o con patologías que puedan incrementar el sangrado o asociarse a descompensaciones por terapias administradas, puede estar también indicada la observación hospitalaria a pesar de cifras $> 20 \times 10^9$/L. Puesto que no existe evidencia clara de un dintel de plaquetas por debajo del cual el riesgo hemorrágico sea especialmente relevante, además de los recuentos de plaquetas, muchos factores individuales del paciente pueden contribuir al inicio o no de un tratamiento de primera línea *(Figura 1)*.

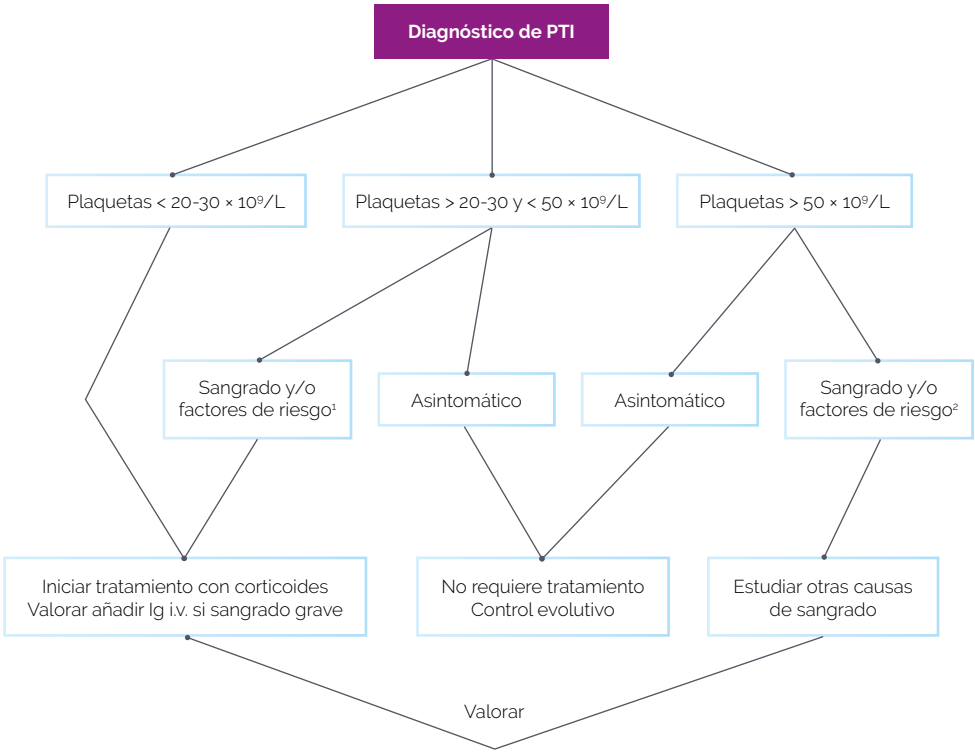


FIGURA 1.
Algoritmo de decisión a la hora de iniciar el tratamiento en pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune

[1] Requerimiento de cirugía o técnicas invasivas (colocación de catéter venoso central –CVC–, punción lumbar –PL–, etc.), estilo de vida que predisponga a traumatismos, etc.; [2] cirugía del sistema nervioso central (SNC) u ocular, presencia de disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, requerimiento de uso de anticoagulantes a dosis plenas. Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas.

Inicio del tratamiento

Las variables clínicas independientes de la cifra de plaquetas que más pueden influir en la decisión de tratar o no a un paciente de reciente diagnóstico son la presencia y el grado de sangrado, la edad, las comorbilidades que predisponen al sangrado, posi-

bles complicaciones de terapias específicas, la actividad y el estilo de vida, la fatiga, la necesidad de intervenciones con un riesgo de sangrado, la accesibilidad a la atención, las expectativas del paciente, la preocupación o ansiedad del paciente y la toma de medicamentos adicionales que pueda aumentar el riesgo de sangrado[2]. Aunque por lo general se recomienda tratar a los enfermos con plaquetas $< 20 \times 10^9$/L, existe una pobre correlación entre el recuento de plaquetas y el sangrado en pacientes con recuentos de plaquetas $> 15 \times 10^9$/L[3], de acuerdo a una relación inversa entre activación de plaquetas y número de estas[4]. Teniendo en cuenta estos datos, las recomendaciones son:

- Siempre hay que tratar a cualquier paciente con PTI y sangrado (con independencia del recuento de plaquetas), a los enfermos con recuento de plaquetas $< 10 \times 10^9$/L y a la mayoría de los pacientes con un recuento de plaquetas entre 10 y 19×10^9/L.

- Plaquetas entre 20 y 30×10^9/L: tratamiento a pacientes de nuevo diagnóstico, de edad mayor a 65 años o con factores predisponentes al sangrado. En pacientes con PTI crónica que no han requerido terapia y que presenten habitualmente recuentos superiores y en una determinación puntual muestren estas cifras sin clínica hemorrágica, se puede considerar repetir un control analítico en un periodo de 1-2 semanas antes de iniciar el tratamiento, dado que son frecuentes las oscilaciones en los recuentos de plaquetas.

- Plaquetas entre 30 y 50×10^9/L: en general estos pacientes no son candidatos a recibir tratamiento. Este puede ser necesario en circunstancias especiales como la presencia de clínica hemorrágica, la necesidad de antiagregación, de anticoagulación o de una intervención quirúrgica. Por otra parte, en este grupo es especialmente importante valorar de forma individual el estilo de vida del paciente y el riesgo de traumatismos que puedan ser motivo de sangrado grave, lo que justificaría la administración de tratamiento.

- Plaquetas $> 50 \times 10^9$/L: en estos casos no se indica nunca tratamiento, excepto si el paciente precisa de cirugía intracraneal u ocular, o disfunción plaquetaria. Es importante destacar que la presencia de sangrado en un paciente con PTI y más de 50×10^9/L plaquetas obliga a descartar otras causas de sangrado, dado que es sumamente improbable que la trombocitopenia por sí misma justifique un sangrado espontáneo.

Es importante remarcar que los criterios que se siguen en el caso del tratamiento inicial no son necesariamente los aplicables durante la evolución de la enfermedad. El conocimiento de la tendencia a sangrar, la respuesta a tratamientos previos, la edad y la existencia de comorbilidad, entre otras características de un paciente concreto, pueden modificar el dintel de plaquetas a partir del cual iniciar el tratamiento en fases posteriores de la evolución de la enfermedad.

Tratamiento de primera línea

Aunque es previsible que en los próximos años surjan datos de ensayos clínicos que evalúen otro tipo de tratamientos de primera línea diferentes a los corticoides para el manejo de enfermos con PTI, hasta el momento actual se carece de evidencia clara para poder desbancar a este tipo de agentes como de elección en la terapia de primera línea en adultos que carezcan de contraindicaciones para recibir estos agentes. Si así fuera, se planteará la primera línea con Ig i.v. y, en el caso de sangrado grave, hay que contemplar actuaciones específicas.

Glucocorticoides

Predniso(lo)na

La dosis inicial más habitual es 1 mg/kg/día (máximo: 80 mg/día), aunque estudios retrospectivos indican una eficacia similar con dosis iniciales de 0,5 mg/kg/día. Es de gran importancia limitar la duración del tratamiento con el fin de reducir los efectos secundarios; en este sentido, el tiempo máximo con la dosis inicial de predniso(lo)na es de 3 semanas, tras lo cual se reducirá la dosis progresivamente para su retirada a las 6 semanas (máximo: 8 semanas) desde el inicio[2,5]. Si no hay respuesta a la dosis inicial tras 2 semanas, la discontinuación de este tratamiento debe llevarse a cabo de manera más rápida.

Tras la primera línea con corticoides, deben evitarse ciclos adicionales con estos agentes, aunque ocasionalmente algún paciente puede beneficiarse de corticosteroides a dosis bajas de manera prolongada (a dosis de ≤ 5 mg/día).

Dexametasona

Es una alternativa a la prednisona. La dosis recomendada es de 40 mg/día, durante 4 días, cada 2 semanas y hasta un máximo de 3 ciclos. Se trata de un tratamiento mejor definido en el tiempo y más recortado, que se asocia a una respuesta más rápida, pero similar porcentaje de respuesta global y mantenida que la prednisona[6]. En cuanto a la toxicidad, el perfil es similar también entre ambos, con más síndrome de Cushing entre los que reciben prednisona y más efectos neuropsiquiátricos entre los que reciben dexametasona[7].

Metilprednisolona

Al igual que con la dexametasona, un estudio prospectivo ha mostrado que dosis altas de metilprednisolona (30 mg/kg/día) durante un tiempo medio de 4,7 días eran similares a dosis convencionales de prednisolona en cuanto a tasas de remisión completa y de efectos secundarios[8].

Inmunoglobulinas intravenosas

Ciertos pacientes pueden tener contraindicaciones relevantes para la terapia con corticosteroides en dosis altas (por ejemplo, diabetes insulinodependiente o no controlada, trastornos psiquiátricos, infección activa) y pueden tratarse solo con Ig i.v. como terapia inicial. Las Ig i.v. también deben plantearse en enfermos que presenten un sangrado relevante. Las pautas de dosificación actuales recomiendan la administración de 1 g/kg de Ig i.v. 1 o 2 días, como una dosis única, repetida según sea necesario en función de la respuesta plaquetaria. En pacientes mayores de 65 años, se recomienda el inicio con dosis de 0,4 g/kg durante 3-5 días. Por lo general, se espera un aumento en el recuento plaquetario dentro de las 24 a 48 horas en hasta el 85% de los pacientes, aunque la respuesta suele ser transitoria y no durar más de 3 a 4 semanas.

En los últimos años se han publicado recomendaciones con dosis inferiores que pueden ser de utilidad: 0,2-0,4 g/kg/día y repetir la misma dosis a los 3 días si no hubiera respuesta[9]. Los efectos secundarios más comunes son dolores de cabeza, escalofríos, artralgia y dolor de espalda. Raramente se observan complicaciones graves, específicamente eventos trombóticos. La hidratación adecuada antes

de la administración puede ayudar a aliviar el riesgo de lesión renal aguda con estas formulaciones.

Transfusión de plaquetas

En general, no está indicada la transfusión de plaquetas en pacientes con PTI, dado que su utilidad es limitada. Sin embargo, en aquellos pacientes que presenten un sangrado que suponga un compromiso vital se debe proceder a la transfusión de plaquetas, que se debe combinar con la administración de Ig i.v. y metilprednisolona a dosis elevadas, de forma urgente. En estos casos, se suelen transfundir grandes cantidades de plaquetas de forma repetida (cada pocas horas) y la efectividad se debe basar principalmente en el cese del sangrado más que en el incremento de la cifra de plaquetas.

Medidas adicionales

Se han de suspender todos aquellos fármacos que induzcan o faciliten el sangrado (antiagregantes, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroides, etc.). En casos puntuales, se pueden añadir fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.

Tratamientos combinados en primera línea

Además de corticoides ± Ig i.v., también se han evaluado otras opciones en primera línea en pacientes con PTI. El empleo de rituximab asociado a dexametasona se ha asociado a un ligero aumento de respuestas mantenidas a los 6 meses, pero resultados muy similares a los 12 meses[10], por lo que no se aconseja el empleo en primera línea.

Se ha explorado la administración de agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) en primera línea, pero en la actualidad se desaconseja su uso en esta situación fuera de ensayo clínico o si el paciente se encuentra en una situación de emergencia grave por sangrado (combinado con las medidas ya citadas). En estos casos (pacientes con sangrado que puede comprometer la vida), se aconseja el empleo además de Ig i.v., esteroides y transfusión de plaquetas, y añadir romiplostim a dosis de 5-10 µg/kg, 1 o 2 dosis en función de la respuesta.

Puntos relevantes

1. La decisión de iniciar el tratamiento se basa, fundamentalmente, en las manifestaciones hemorrágicas y en la cifra de plaquetas ($<20 \times 10^9$/L).
2. El tratamiento de primera línea son los glucocorticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg o dexametasona 40 mg/día durante 4 días).
3. La duración del tratamiento con predniso(lo)na es de un máximo de 8 semanas y la del tratamiento con dexametasona de 3 ciclos.
4. La adición de Ig i.v. se reserva para pacientes con hemorragia grave o con contraindicaciones para esteroides.
5. En situación de sangrado grave se debe plantear tratamiento combinado (Ig i.v., metilprednisolona a dosis altas, transfusión de plaquetas y barajar si es preciso añadir antifibrinolíticos y/o agonistas del receptor de la trombopoyetina –TPO-RA–).
6. Se recomienda el ingreso hospitalario durante al menos 48-72 horas a un paciente de reciente diagnóstico con cifras de plaquetas $<20 \times 10^9$/L.

Bibliografía

1 / **Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B.** The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000;160(11):1630-8.

2 / **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.

3 / **Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al.** Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. N Engl J Med. 2010;362(7):600-13.

4 / **Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De Los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al.** Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? Platelets. 2019:1-7.

5 / **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.

6 / **Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al.** High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016;3(10):e489-e96.

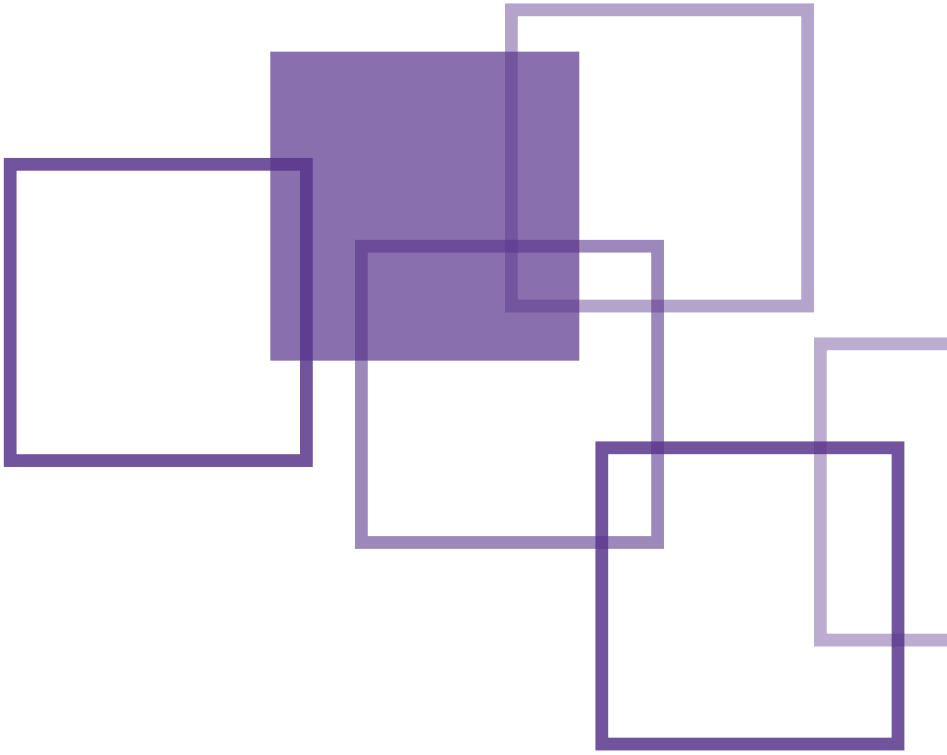
7 / **Matschke J, Muller-Beissenhirtz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al.** A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naive Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. Acta Haematol. 2016;136(2):101-7.

8 / **Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al.** Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1998;103(4):1061-3.

9 / **Zhou Z, Qiao Z, Li H, Luo N, Zhang X, Xue F, et al.** Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases. Autoimmunity. 2016;49(1):50-7.

10 / **Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al.** Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2015;2(2):e75-81.

Capítulo 4
Tratamiento de segunda línea



La mayoría de los pacientes adultos recaerán después de la primera línea y, aunque pueden mostrar respuestas a corticosteroides o inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.), generalmente no se recomienda el uso recurrente de estos a largo plazo –pueden indicarse transitoriamente en caso de que el enfermo precise rescate terapéutico–, recomendándose terapias de segunda línea. Hay que recordar que los corticosteroides crónicos administrados a dosis > 5 mg de prednisona al día (o equivalente) producen efectos secundarios inaceptables y deben ser evitados.

No existe un recuento de plaquetas específico que determine cuándo se debe iniciar y la decisión se debe tomar fundamentalmente en función de la clínica hemorrágica y las preferencias del propio paciente. El objetivo de la misma es conseguir reducir la toxicidad de los tratamientos inmunosupresores a largo plazo. Hay que tener en cuenta que, en pacientes jóvenes sin clínica hemorrágica/sangrado, la estrategia de "esperar y ver" puede ser adecuada, sobre todo si han mostrado respuestas pobres a la primera terapia de segunda línea administrada.

La actualización de las recomendaciones del consenso internacional y las pautas de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) generalmente ofrecen amplia libertad en la selección de tratamientos de segunda línea[1,2]. En el consenso internacional se establece que los tratamientos con la evidencia más sólida en el entorno del tratamiento de segunda línea son los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), el inhibidor de la cinasa Syk fostamatinib, el agente anti-CD20 rituximab y la esplenectomía[1]. La ASH propone principalmente TPO-RA, rituximab o esplenectomía, aunque reconoce que estas deben ser consideradas después de 3 meses de enfermedad y que la esplenectomía se debe diferir al menos tanto tiempo como sea posible. Se recomiendan los TPO-RA sobre rituximab y rituximab sobre la esplenectomía. Al comparar los TPO-RA con la esplenectomía, no se recomienda uno sobre el otro, sino que aconsejan una articulación del proceso de toma de decisiones entre paciente y facultativo[2].

Las recomendaciones de esta guía son *(Tabla 1)*:

- En función del excelente perfil entre eficacia y seguridad, y de la experiencia existente con TPO-RA, la terapia de elección de segunda línea en la mayor parte de los pacientes debe ser TPO-RA.

TABLA 1. Recomendaciones para tratamiento de segunda línea

	TPO-RA	Esplenectomía	Rituximab	Fostamatinib
Recomendación como tratamiento de segunda línea	Primera estrategia	Segunda estrategia	Segunda estrategia	Segunda estrategia
Aspectos positivos	Tasas de respuesta > 80% y de remisión > 30% Buen perfil de seguridad	Tasas de respuesta y de remisión del 50-70% Coste bajo	Tasas de respuesta del 50-60% y de remisión del 20% Tolerancia buena y no precisa tratamientos a largo plazo	Tasas de respuesta del 40% Respuestas tempranas
Aspectos negativos	Coste	Efectos a corto y largo plazo: quirúrgicos, trombosis, infecciones, necesidad de revacunación	Depleción B, neutropenia, hipogamma-globulinemia	Coste Efectos adversos (gastrointestinales, hipertensión)

TPO-RA: agonistas del receptor de la trombopoyetina

- Si el paciente no responde a un TPO-RA, se recomienda la alternancia a otro agente de la misma clase.

- Si el paciente es refractario a TPO-RA, se debe valorar como opción terapéutica añadir un inmunosupresor a estos, o bien, y de acuerdo con las preferencias del enfermo, rituximab, fostamatinib o esplenectomía.

- El fostamatinib puede ser una alternativa en el caso de fracaso de las terapias anteriores.

Agonistas del receptor de la trombopoyetina

Los agentes trombopoyéticos (TPO-RA) son actualmente la alternativa que ofrece una mayor eficacia y menor toxicidad en pacientes con trombocitopenia inmune

(PTI) refractaria. Los TPO-RA son fármacos con un mecanismo de acción totalmente diferente al de los agentes que se han utilizado hasta el año 2009 en el tratamiento de la PTI, con un efecto fundamental de aumento en la producción plaquetaria al estimular el receptor de la trombopoyetina.

En España, en el momento de elaborar esta guía se dispone de 2 TPO-RA aprobados en esta enfermedad, romiplostim y eltrombopag. Aunque el primero está autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) para terapia en cualquier fase de PTI, en nuestro medio están autorizados para el tratamiento de pacientes de más de 1 año de edad con PTI de 6 meses o más (eltrombopag) o crónicas (romiplostim) que sean refractarios a otros tratamientos. Como hemos comentado, en el momento actual se consideran los fármacos de elección en la segunda línea, disponiéndose de estudios extensos de fase III, donde se ha demostrado la eficacia y la seguridad de ambos fármacos[3,4]. En más del 80% de los pacientes se logra una respuesta, siendo estos agentes eficaces en pacientes con y sin esplenectomía, a cualquier edad y sin mostrar resistencia cruzada[5]. Como se mostrará en un apartado posterior, un porcentaje importante de los pacientes pueden interrumpir no solo otros tratamientos empleados para la PTI, sino también los propios TPO-RA manteniendo las cifras de plaquetas.

Los TPO-RA generalmente se toleran bien en pacientes con PTI, con cefalea leve-moderada como el efecto secundario más común. Se recomienda la monitorización de las transaminasas para los pacientes con eltrombopag debido al riesgo de hepatotoxicidad. Mientras que la mielofibrosis y la leucemogénesis son una preocupación teórica con estos agentes, los estudios no han encontrado riesgos elevados de estos en pacientes con PTI[6]. Eltrombopag y romiplostim no producen hiperreactividad plaquetaria o agregación plaquetaria espontánea; aunque en los estudios aleatorizados y controlados no se demostró un riesgo significativamente mayor de eventos trombóticos arteriales o venosos en pacientes que reciben TPO-RA en comparación con placebo, en la práctica clínica estos agentes parecen incrementar en 2-3 veces el riesgo de estas complicaciones[7].

Los estudios de médula ósea en pacientes que reciben TPO-RA por periodos prolongados muestran un muy bajo riesgo (5%) de fibrosis medular de reticulina, que fácilmente revierte con la suspensión del agente, y esencialmente no hay riesgo de fibrosis irreversible de colágeno. Por tanto, el examen de médula ósea no está indicado antes o durante el tratamiento.

Según la información de la ficha técnica, eltrombopag se inicia a dosis de 50 mg diarios en adultos (25 mg diarios en los enfermos procedentes del este asiático) y con dosis diarias durante el ajuste de cifras de 25-75 mg. Este agente tiene una vida media de 35 horas en pacientes con PTI, por lo que regímenes de dosificación alternativos que administran la medicación con frecuencia menor de una vez al día son razonables. Romiplostim se inicia según información de prescripción a una dosis de 1 µg/kg/semana subcutáneo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren dosis de 3 µg/kg/semana para responder, por lo que en la práctica clínica se suele iniciar a 3 µg/kg/semana, llegando a una dosis máxima de 10 µg/kg/semana. Teniendo en cuenta la farmacocinética de este agente, no se recomienda la administración cada 2 semanas, a no ser que el enfermo esté en protocolo de discontinuación o con requerimiento de dosis muy bajas.

Avatrombopag ha sido aprobado recientemente por la FDA para PTI, pero en el momento de elaborar esta guía, no por la European Medicines Agency (EMA). La dosis inicial es de 20 mg una vez al día, según los datos de un ensayo clínico de fase III que demuestra excelentes tasas de respuesta plaquetaria con esta dosis[8]. A diferencia de eltrombopag, este agente no presenta interacciones con los alimentos y, de hecho, su absorción es mejor si se administra con comidas.

Esplenectomía

El bazo regula la destrucción plaquetaria a través de fagocitosis mediada por la vía SYK. Además, es básico para la producción de anticuerpos frente a glucoproteínas de membrana plaquetaria. La esplenectomía se considera el tratamiento con mayor tasa de remisiones completas duraderas. Su indicación debe hacerse en función de las comorbilidades, el estilo de vida y las preferencias del paciente[9]. Aunque la esplenectomía puede indicarse como tratamiento de segunda línea en sujetos con PTI persistente o crónica grave en los que no esté contraindicado realizar esta intervención quirúrgica, nosotros no la recomendamos hasta que el enfermo no haya mostrado respuesta subóptima al menos a una línea adicional de tratamiento médico de segunda línea. Su realización debe evitarse antes de que transcurran 12 meses desde el diagnóstico, dada la posibilidad de mejorías o remisiones espontáneas en una pequeña proporción de pacientes.

No existen factores predictivos de la respuesta a la esplenectomía claramente definidos, aunque sujetos más jóvenes y de menor peso parecen mostrar mejores resultados[10]. En lo referente al valor predictivo de los estudios de cinética plaquetaria, los resultados también son variables y controvertidos. Otros posibles factores son la cifra de plaquetas en el postoperatorio inmediato y la respuesta previa a esteroides y a inmunoglobulinas.

Aproximadamente, el 80% de los pacientes responden a la esplenectomía, manteniendo una cifra de plaquetas normal a los 5 años en algo más del 60% de los casos[11]. La mayoría de las recaídas se producen en los 2 primeros años tras la esplenectomía, si bien no parece haber una estabilización definitiva. No se han definido contraindicaciones específicas de la intervención, aunque la tasa de morbilidad aumenta en relación con factores como la obesidad, la edad avanzada y la pluripatología crónica[11]. El 10% de los pacientes intervenidos por vía laparoscópica y el 13% de los intervenidos por laparotomía presentan complicaciones durante la intervención. Las más frecuentes durante el acto quirúrgico son hemorragias y laceraciones de órganos. Entre las complicaciones postoperatorias destacan las hemorragias, los abscesos subfrénicos, la trombosis venosa profunda y las complicaciones respiratorias (neumonías y atelectasias). La mortalidad relacionada con el procedimiento es del 1 y del 0,2%, según se realice por laparotomía o por vía laparoscópica, respectivamente.

Recomendaciones previas a la realización de una esplenectomía

- Realización de tomografía computarizada (TC) para definir el tamaño del bazo y la existencia de bazos accesorios subsidiarios de extirpación.

- Por lo general, la esplenectomía puede llevarse a cabo de forma segura con cifras muy bajas de plaquetas, si bien son deseables valores superiores a 20×10^9/L.

- Al menos 2 semanas antes de la esplenectomía, debe realizarse la vacunación del paciente frente a *Haemophilus influenzae* de tipo B, *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), con sus revacunaciones pertinentes. Estos pacientes deben también ser vacunados frente a la gripe (*véase el apartado de vacunación*).

Recomendaciones que se deben considerar tras la realización de la esplenectomía

- Anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular, siempre previa valoración de la cifra de plaquetas y de otros factores de riesgo hemorrágico del paciente. Se ha de mantener durante al menos 4 semanas por el alto riesgo de trombosis del eje esplenoportal. Tras la intervención, la prevalencia de enfermedad tromboembólica oscila entre el 1,4 y el 16% en las distintas series con hasta 20 años de seguimiento.

- En sujetos mayores de 16 años, la mayoría de las infecciones se producen en los primeros 3-5 años después de la esplenectomía. La mortalidad por sepsis es del 1,4%. No hay consenso sobre la indicación de profilaxis antibiótica en los adultos. En caso de alto riesgo infeccioso por uso de fármacos inmunosupresores o infecciones de repetición pese a la adecuada vacunación, se debe realizar profilaxis antibiótica durante 2 años con uno de los siguientes esquemas: penicilina G benzatina, 1.200.000 UI/mes; fenoximetilpenicilina, 250-500 mg 2 veces al día; amoxicilina ácido clavulánico, 500/125 mg en una dosis diaria; o eritromicina, 500 mg 2 veces al día en casos de alergia a las penicilinas. Ante cuadros de infección, el tratamiento empírico oral recomendado es amoxicilina-clavulánico, 500-875/125 mg/8 horas; cefuroxima axetilo, 1 g/12 h; o levofloxacino, 500 mg/24 h.

- La información adecuada al paciente es un aspecto fundamental. Este debe tener presente que cualquier episodio de fiebre puede evolucionar a sepsis fulminante y que debe consultar con premura. Existe cierto grado de acuerdo sobre la autoadministración de antibióticos en estos casos. Asimismo, tendrá información relativa a otras situaciones de riesgo, como la profilaxis antiinfecciosa recomendada en viajes a países con riesgos específicos, ya que las infecciones por parásitos como la malaria pueden resultar muy graves en estos pacientes.

Irradiación y embolización esplénica

La irradiación y la embolización pueden ser alternativas en pacientes en los que la esplenectomía no es viable. Sin embargo, sus resultados a largo plazo distan mucho

de los obtenidos mediante una exéresis quirúrgica del bazo. En el caso de la embolización, las tasas de respuesta son del 50%, con un 30% de recaídas en los primeros 3 años, susceptibles de obtener nueva respuesta con una nueva reembolización. Su uso más extendido es como práctica previa a una esplenectomía urgente en pacientes con cifras de plaquetas muy bajas y sin respuesta a otras terapias.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos B. Durante la última década se ha utilizado en pacientes con PTI refractaria. Generalmente, se administra en infusión i.v. a la dosis de 375 mg/m^2/semana, durante 4 semanas, con tasas de respuestas del 62,5% con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 5,5 semanas y una duración de la misma de 10,5 meses. Las respuestas son más duraderas en el grupo de sujetos que consiguen respuestas completas frente a los que obtienen respuestas parciales. En los pacientes con anticuerpos circulantes frente a GPIb-IX plaquetaria los resultados de rituximab parecen ser inferiores en comparación con los sujetos que presentan anticuerpos frente a GPIIb/IIIa[12].

A pesar de que las tasas de respuestas iniciales sean del 60%, solo del 20 al 30% de los pacientes logran una remisión a largo plazo durante más de 3-5 años. En algunos grupos de pacientes, vale la pena considerar que incluso una respuesta sostenida de 12-18 meses puede tener un efecto significativo y positivo en la calidad de vida del paciente: durante este periodo de tiempo, no tienen que tomar ningún medicamento para la PTI y pueden evitar controles frecuentes en el hospital, aunque el retratamiento con este agente puede inducir hipogammaglobulinemia y neutropenia. Varios estudios clínicos mostraron que, en mujeres jóvenes, un curso de rituximab administrado antes de la fase crónica (duración de la PTI < 12 meses) puede conducir a tasas de respuesta y al menos tasas de remisión a medio plazo comparables a las obtenidas con la esplenectomía[12].

Un estudio clínico prospectivo ha mostrado que, aunque de manera global no hay diferencia de respuesta según el sexo, en el subgrupo de mujeres de menos de 40 años las respuestas tienden a ser mejores[13].

Las respuestas a rituximab parecen ser mejores si se emplea tras la esplenectomía[14]. En cuanto a las diferentes dosis de rituximab, las comparaciones entre la "dosis estándar" y la "dosis de artritis reumatoide" no revelaron resultados diferentes en términos de eficacia y toxicidad. Las dosis bajas de rituximab podrían ser igualmente efectivas, aunque faltan estudios prospectivos que comparen la dosis estándar y las dosis bajas.

Respecto a los efectos secundarios del rituximab, son destacables los relacionados con la primera infusión (náuseas, escalofríos, rinitis, urticaria con sensación de sofoco, hipertensión, erupción, fiebre, prurito, irritación de garganta e hipotensión), generalmente leves y transitorios, más infrecuentes en las siguientes dosis y estos se reducen y limitan con la premedicación. Se ha descrito la reactivación de la infección en los portadores asintomáticos del virus de la hepatitis B, por lo que es un aspecto que hay que tener en cuenta antes de decidir el inicio del tratamiento con rituximab. Otra rara pero importante complicación es la reactivación del poliomavirus JC, que causa leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Fostamatinib

Fostamatinib es un profármaco inhibidor de la cinasa Syk. Fostamatinib reduce la eliminación mediada por el receptor de Fc de las plaquetas recubiertas de autoanticuerpos en el bazo. En 2 ensayos controlados aleatorios doble ciego de pacientes muy pretratados con PTI grave o refractaria y una mediana de duración de la enfermedad de 8,5 años, la tasa de respuesta global fue del 43% en el brazo de fostamatinib frente al 14% en el brazo de placebo y la tasa de respuesta estable fue del 18% en el brazo de fostamatinib y del 2% en el brazo de placebo[15]. Al igual que con varios inhibidores de tirosina cinasa, los efectos secundarios más relevantes y frecuentes son la hipertensión y los gastrointestinales (náuseas, diarrea). Fostamatinib se inicia a 100 mg 2 veces al día y se puede aumentar a 150 mg 2 veces al día después de 4 semanas si el recuento de plaquetas es inadecuado. Si no hay respuesta después de 4 semanas a la dosis más alta, el medicamento debe ser discontinuado.

Puntos relevantes

1. El tratamiento de elección de segunda línea son los TPO-RA.
2. La elección del TPO-RA debe basarse en la ruta de administración, los deseos del paciente y en las posibles complicaciones.
3. En el caso de rituximab, la dosis de 375 mg/m^2 es la más empleada.
4. Se recomienda la esplenectomía laparoscópica frente a la laparotomía.
5. La esplenectomía se debe plantear en fases crónicas de la enfermedad cuando haya fallado al menos un tratamiento médico de segunda línea.

Bibliografía

1 / **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.

2 / **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.

3 / **Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, et al.** Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Br J Haematol. 2013;161(3):411-23.

4 / **Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, 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(3):537-45.

5 / **González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M.** Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719837906.

6 / **Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB.** Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019;104(6):1112-23.

7 / **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017;1(24):2280.

8 / **Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al.** Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479-90.

9 / **Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR.** Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018;131(11):1172-82.

10 / **Zychowicz A, Radkowiak D, Lasek A, Malczak P, Witowski J, Major P, et al.** Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia in patients with a very low platelet count. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018;13(2):157-63.

11 / **Radkowiak D, Zychowicz A, Lasek A, Wysocki M, Major P, Pedziwiatr M, et al.** 20 years' experience with laparoscopic splenectomy. Single center outcomes of a cohort study of 500 cases. Int J Surg. 2018;52:285-92.

12 / **Lucchini E, Zaja F, Bussel J.** Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? Haematologica. 2019;104(6):1124-35.

13 / **Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al.** Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. Am J Hematol. 2019;94(12):1314-24.

14 / **Hammond WA, Vishnu P, Rodríguez EM, Li Z, Dholaria B, Shreders AJ, et al.** Sequence of Splenectomy and Rituximab for the Treatment of Steroid-Refractory Immune Thrombocytopenia: Does It Matter? Mayo Clin Proc. 2019;94(11):2199-208.

15 / **Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al.** Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-30.

Capítulo 5
Otras terapias de segunda línea. Pacientes refractarios

Definición de pacientes multirrefractarios

El Grupo de Trabajo Internacional en 2009 estableció que la denominación "trombocitopenia inmune (PTI) refractaria" debe usarse cuando hay ausencia primaria de respuesta (o recaída) a la esplenectomía y adicionalmente es grave, es decir, asociada con un sangrado o riesgo de sangrado que requiere terapia[1]. Aunque, sin duda, la adopción de esta terminología ha permitido establecer un marco estandarizado en el que interpretar los datos de los diferentes estudios, existen limitaciones en esta definición. Considerando que en la actualidad las terapias médicas de segunda y posteriores líneas se emplean de manera mucho más frecuente que la esplenectomía, debe consensuarse el concepto de PTI multirrefractaria.

Consideraciones generales

La PTI multirrefractaria es una situación grave y potencialmente mortal. Se estima que un pequeño porcentaje de pacientes (alrededor del 5-15%) no responde a las terapias de segunda línea previamente citadas y permanecen con un recuento de plaquetas por debajo de 10-20 × 10^9/L. A pesar del riesgo de hemorragia grave, también hay que enfatizar la importante toxicidad de tratamientos prolongados (que en ocasiones podrían incluir inmunosupresión o citostáticos con efectos adversos considerables) y eficacias muy limitadas. En estos pacientes hay que considerar:

- Investigar otras posibles causas de trombocitopenia, como aquellas inducidas por fármacos o de causa constitucional. Está justificada la realización de estudios medulares. Hasta el momento no existe evidencia contrastada de la utilidad del empleo de estudios biológicos como la especificidad de anticuerpos antiplaquetas o la pérdida de ácidos siálicos en la superficie plaquetaria, pero en pacientes concretos puede ayudar a confirmar la sospecha diagnóstica y a orientar a terapias específicas.

- En estos pacientes refractarios, en lugar de llevar a cabo una terapia secuencial con diferentes agentes, es más apropiado indicar una terapia combinada empleando estrategias terapéuticas con toxicidades no superpuestas y mecanismos de acción sobre diferentes vías involucradas en la producción de autoanticuerpos, la destrucción de plaquetas y/o la producción de estas.

- En enfermos que han mostrado ser refractarios a al menos 2 combinaciones de agentes y en ausencia de sangrado, puede estar justificada la abstención terapéutica reservando el empleo de inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) y/o esteroides para episodios agudos si previamente ha mostrado responder a estos.

- Pacientes con sangrado grave (III y IV de la escala de la Organización Mundial de la Salud –OMS–) con independencia de las cifras de plaquetas, pacientes con recuentos < 30 × 10^9/L y sangrado activo (II de la OMS) o con factores de riesgo hemorrágico que pueden complicar su manejo ambulatorio deben ser ingresados.

Presentación clínica

Con frecuencia, el manejo clínico de estos pacientes es muy complejo debido a características específicas biológicas, clínicas y evolutivas, como se ha reflejado en los datos de un trabajo retrospectivo[2]. Destacan los siguientes hallazgos:

- Más de la tercera parte son PTI secundarias.

- La mitad presentan hallazgos biológicos de autoinmunidad, como positividad para antiglobulina directa o anticuerpos antinucleares. El 20% de los pacientes cumple criterios de gammapatía monoclonal de significado incierto.

- La tasa de sangrado al diagnóstico (antes del inicio de la terapia) es más de 3 veces superior a la de los pacientes que serán respondedores.

- Presentan elevadas tasas de mortalidad por sangrado (14%), de infecciones graves (40%) y de eventos trombóticos (40%).

Abordaje terapéutico

Todavía no está establecido el mejor esquema terapéutico en estos enfermos que presentan elevada morbilidad y mortalidad.

- En esta situación, generalmente se ofrece a los pacientes una combinación que incluye agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) e inmunosupresores (corticoides ± micofenolato o azatioprina, o corticoides ± rituximab).

- Si existe sangrado relevante y el paciente no muestra respuesta a las Ig i.v., se puede indicar tratamiento combinado con TPO-RA y derivados de la vinca.

- Aunque no se ha testado, cabe la posibilidad de sinergia en cuanto a respuestas a la combinación de fostamatinib y TPO-RA si no hay respuestas al agente único.

- En pacientes con trombopenias inmunes, generalmente secundarias, y con títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) > 1:160, puede ser de utilidad añadir hidroxicloroquina bien como agente único o junto a TPO-RA o inmunosupresores.

- Puede ser útil la adición a los TPO-RA de agentes inmunomoduladores (dapsona o danazol) u otros inmunosupresores diferentes a los especificados, incluyendo ciclofosfamida, ciclosporina, rapamicina o agentes antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF).

- La combinación de TPO-RA y oseltamivir también ha mostrado ser eficaz en incrementar la cifra de plaquetas en pacientes multirrefractarios que muestran pérdida relevante de ácidos siálicos en sus plaquetas[3].

- Otros agentes con acción inmunomoduladora como talidomida, bortezomib y azacitidina se han descrito solos o en combinación como efectivos en casos aislados de pacientes con PTI refractaria.

- Fármacos prometedores que en los próximos años puedan ser aprobados para el tratamiento de esta enfermedad (muchos de ellos en fase de ensayo clínico) y que no inducen trombocitopenia son daratumumab, inhibidores de FcRn, inhibidores de la activación del complemento, ácido transretinoico y diferentes inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton.

- A pesar de que se precisa de la validación de los datos preliminares, la atorvastatina es un agente con una baja tasa de complicaciones que parece mejorar la respuesta plaquetaria en individuos refractarios a esteroides[4], por lo que puede plantearse un tratamiento combinado con las opciones descritas anteriormente.

Puntos relevantes

1. Todavía se desconoce en pacientes refractarios a las terapias de segunda línea convencionales cuál es el mejor tratamiento: qué agentes, a qué dosis, cuánto tiempo darles y a qué pacientes.

2. En comparación con la monoterapia, las terapias combinadas son más efectivas en pacientes con enfermedades refractarias e idealmente se deben elegir agentes con diferentes mecanismos de acción.

3. Si un tratamiento no es efectivo, en lugar de suspenderlo y comenzar otro tratamiento, puede ser mejor agregar el nuevo tratamiento mientras continúa el que ya se está administrando.

4. En pacientes multirrefractarios hay que plantearse un error diagnóstico, como trombocitopenia inducida por fármacos, síndrome mielodisplásico o trombopenias hereditarias.

Bibliografía

1 / **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93.

2 / **Mahevas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, Terriou L, Audia S, Guenin S, et al.** Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2016;128(12):1625-30.

3 / **Revilla N, Corral J, Minano A, Mingot-Castellano ME, Campos RM, Velasco F, et al.** Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. Platelets. 2019;30(6):743-51.

4 / **Kong Y, Cao XN, Zhang XH, Shi MM, Lai YY, Wang Y, et al.** Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients. Blood. 2018;131(11):1219-33.

Capítulo 6
Seguimiento

Criterios de hospitalización

La decisión de hospitalización de pacientes con PTI difiere en función de variables como el momento de la enfermedad, los recuentos de plaquetas y los deseos de los pacientes. La evidencia científica para establecer los criterios de hospitalización es baja, y sobre todo se sustenta en el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas potencialmente graves.

De manera individual, hay que considerar los siguientes predictores de sangrado:

- Edad: La tasa de hemorragia con resultado fatal, y también de localización intracraneal aumenta con la edad. Los sangrados mortales son muy poco frecuentes en niños y adultos menores de 40 años, 0% y 0,4% respectivamente, pero se acerca al 13% en mayores de 60 años. En cuanto al riesgo de hemorragia intracraneal es más frecuentes en adultos que en niños (1,4% frente a 0,4%)[1-5].

- Recuento de plaquetas: Los sangrados graves son más frecuentes en pacientes con plaquetas por debajo de 10×10^9/L o 20×10^9/L según diferentes estudios, siendo raros con recuento de plaquetas > 30×10^9/L[2,3,6].

- Otros factores que favorecen la aparición de sangrados[7]:
  - Toma de antiagregantes y anticoagulantes.
  - Cirugía en los 10 días previos.
  - Traumatismos graves incluido el craneoencefálico en los días previos.
  - Antecedentes de sangrado previo relevante, no cutáneo.
  - La hematuria es una manifestación muy específica (muy superior a sangrado mucoso o trombocitopenia) de riesgo de sangrado intracraneal.
  - Factores médicos y sociales, como comorbilidades, existencia de cuidadores, distancia al centro y si el paciente es cumplidor o no[5,6].

A pesar de la necesidad de individualización, las recomendaciones generales para establecer la necesidad de hospitalización de los pacientes son:

- Pacientes con sangrado grave (III y IV de la escala de la OMS en la *Tabla 1*) deben ser ingresados. Son hemorragias que precisan tratamiento urgente.

- Pacientes de nuevo diagnóstico con plaquetas < 20×10^9/L.

- Paciente con plaquetas < 30×10^9/L y sangrado activo (II OMS) o con factores de riesgo hemorrágico o factores asociados que pueden complicar el manejo ambulatorio.

TABLA 1. GRADO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS SANGRADOS (OMS)

Grado I*
• Hemorragia mucocutánea (ampollas en cavidad oral) • Petequias (lesiones <2 mm de tamaño) • Púrpura < 2.54 cm de diámetro • Equimosis con lesiones <10 cm de tamaño • Hemorragia orofaríngea • Sangrado conjuntival • Epistaxis < 1 hora de duración y no requiere intervención • Sangrado vaginal anormal (no menstrual) con manchado < 2 compresas/día
Grado II*
• Equimosis (lesiones> 10 cm de tamaño) • Hematoma • Epistaxis > 1 hora de duración o que precisa taponamiento • Hemorragia retiniana sin discapacidad visual • Sangrado vaginal anormal (menstruación no normal) usando > 2 compresas/día • Melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquecia • Sangrado de sitios de punción por procedimientos invasivos, sangrado musculoesquelético
Grado III‡
• Melena • Hematemesis • Hemoptisis • Hematuria, incluido sangrado macroscópico intermitente sin coágulos • Sangrado vaginal anormal • Hematoquecia • Epistaxis • Orofaringeo • Sangrado de sitios de punción por procedimientos invasivos, sangrado musculoesquelético o sangrado de tejidos blandos
Grado IV
• Sangrado grave, incluido el sangrado retiniano con defectos visuales • Sangrado no mortal del sistema nervioso central con signos y síntomas neurológicos • Sangrado mortal de cualquier origen

* No requiere transfusión de concentrado de hematíes.
‡ Requiere transfusión de concentrado de hematíes como soporte para el sangrado dentro de las 24 horas de inicio.

La recomendación de ingresar a un paciente de reciente diagnóstico con cifras de plaquetas < 20 × 10^9/L (y no a pacientes con estos recuentos, pero PTI ya establecida) se basan en la incertidumbre que puede existir inicialmente sobre el diagnóstico, para valorar la evolución de las plaquetas y de las complicaciones hemorrágicas, así como para garantizar la correcta administración de tratamiento. Los pacientes con enfermedad establecida y trombocitopenias graves que no son hospitalizados deben recibir información y educación de datos de alarma que obliguen a consulta médica, garantizándole el acceso a los servicios sanitarios en caso de que se requiera.

Puntos relevantes

1. Se recomienda el ingreso hospitalario de adultos con PTI de reciente diagnósticos y recuento de plaquetas menor de 20 x 10^9/L, aun siendo asintomáticos o con mínimo sangrado mucocutáneo. Si estas circunstancias se dan en enfermos con PTI ya establecida, el manejo será ambulatorio.
2. Independientemente del momento diagnóstico y de las cifras de plaquetas, pacientes con sangrado grave (III y IV de la escala de la OMS) deben ser hospitalizados.

Vacunación

Las personas esplenectomizadas padecen infecciones bacterianas invasivas con una frecuencia hasta 50 veces mayor que las sanas, habiéndose estimado la incidencia anual de dichas infecciones en 11 casos por 1.000 esplenectomizados. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* ocasionan, respectivamente, el 50-90%, el 5-15% y el 5-15% de los casos. Organismos internacionales y nacionales recomiendan vacunarles frente a bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo A, B, C, W, Y y *H. influenzae* de tipo B), así como frente a la gripe[8].

Las inmunizaciones deben administrarse al menos 2 semanas antes de la esplenectomía. En caso de esplenectomía urgente, se vacunará como mínimo 2 semanas después de la intervención, siempre que se prevea que el paciente va a volver a la consulta (en caso contrario, la vacunación se administrará al alta). Si el paciente estuviese recibiendo quimioterapia, se indicarán las vacunas 2 semanas antes o 3 meses después de los citostáticos.

Existe consenso respecto a las vacunas recomendadas y se remite a la página web del Ministerio de Sanidad para consultar las recomendaciones en nuestro país (*http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/Vac_GruposRiesgo.pdf*), que se adjuntan en la *Tabla 2*. Hay que recordar que deben evitarse vacunas de virus atenuados en sujetos inmunodeprimidos.

Evolución a otras enfermedades

Antes de la era de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), la mortalidad de los sujetos con trombocitopenia inmune (PTI) era entre 2 y 4 veces mayor que la del resto de la población. Las principales causas de muerte en estos pacientes eran cuadros infecciosos, eventos vasculares tromboembólicos y hemopatías malignas, en igual proporción que los cuadros hemorrágicos graves[9]. En el momento actual, se desconoce cuál es la situación respecto a la mortalidad de estos enfermos.

La diabetes, la insuficiencia renal, la hipertensión y la enfermedad vascular parecen tener una mayor incidencia (2 veces superior) entre los pacientes con diagnóstico de PTI[10]; el riesgo de enfermedad tiroidea o de enfermedades autoinmunes es 2,5 y

TABLA 2. Pautas recomendadas de vacunación en personas con asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave en función de la edad

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3 + 1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior[a]
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y 1 dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) tras la última dosis de VNC13	
	> 6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13 + VNP23 (intervalo 12 meses, mínimo 8 semanas)	
MenACWY	2-11 meses	MenACWY-T	Dos dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses	A los 5 años[b]
	12-23 meses	MenACWY-T	Dos dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas	
	A partir de los 2 años de edad	MenACWY-T o MenACWY-CRM$_{197}$		

[a] En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la dosis anterior de vacuna polisacárida). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥ 5 años entre dosis; [b] se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores; [c] se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia

MenACWY-CRM197: vacuna MenACWY conjugada a la proteína CRM197 de *C. diphtheriae*; MenACWY-T: vacuna MenACWY conjugada a toxoide tetánico; MenB 4C: vacuna de 4 componentes frente a meningococo de serogrupo B; MenB fHbp: vacuna de proteínas fHbp frente a meningococo de serogrupo B

TABLA 2. Pautas recomendadas de vacunación en personas con asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave en función de la edad

MenB	2-5 meses	MenB 4C	Tres dosis, intervalo mínimo 4 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses	Valorar[c]
	6-11 meses	MenB 4C	Dos dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo 2.º año de vida, separado al menos 8 semanas serie primaria	
	12-23 meses	MenB 4C	Dos dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo separado al menos 12-23 meses serie primaria	
	2-10 años	MenB 4C	Dos dosis, intervalo mínimo 8 semanas	
	> 10 años	MenB 4C	Dos dosis, intervalo mínimo 4 semanas	
		MenB fHbp	Tres dosis, pauta 0, 2, 6 meses	
Hib	< 5 años		Vacunación rutinaria según la edad. Si la patología sobreviene 12 meses después de completada la vacunación, recibirá una dosis adicional	2-10 años
			Una dosis única independientemente de la vacunación anterior	
Gripe	≥ 6 meses		1 dosis anual	

[a] En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la dosis anterior de vacuna polisacárida). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥ 5 años entre dosis; [b] se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores; [c] se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia
MenACWY-CRM197: vacuna MenACWY conjugada a la proteína CRM197 de *C. diphtheriae*; MenACWY-T: vacuna MenACWY conjugada a toxoide tetánico; MenB 4C: vacuna de 4 componentes frente a meningococo de serogrupo B; MenB fHbp: vacuna de proteínas fHbp frente a meningococo de serogrupo B

5 veces superior, respectivamente[11]. Especial mención presenta el aumento del riesgo vascular en sujetos con PTI, que en el caso de enfermedad tromboembólica venosa es al menos 2 veces superior[12], especialmente elevado en el primer año de diagnóstico y en su conjunto comparable al de otras enfermedades autoinmunes e independiente de los recuentos de plaquetas del paciente. Respecto a su relación con el tratamiento, el uso de TPO-RA parece incrementar en 2-3 veces dicha probabilidad, que también es superior durante el primer año tras el inicio de estos agentes[13].

Entre los pacientes con PTI es mayor la incidencia de neoplasias hematológicas como linfomas y leucemias, con un aumento de riesgo de 6 y 20 veces, respectivamente[10,14]. Además de la predisposición de las enfermedades autoinmunes al desarrollo de neoplasias, a estas cifras también pueden contribuir errores en el diagnóstico de PTI.

Especial mención requiere el diagnóstico diferencial de la PTI y los síndromes mielodisplásicos (SMD), y determinadas trombopenias congénitas que pueden responder a tratamientos para PTI. Este es el caso del síndrome de Wiskott-Aldrich, en el que los pacientes afectos pueden presentar un incremento de la cifra de plaquetas tras terapias con esteroides, inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.), esplenectomía o TPO-RA[15].

Dada la implicación de comorbilidades como la diabetes, la enfermedad vascular, otras enfermedades autoinmunes y neoplasias en el diagnóstico, el tratamiento y la evolución de la PTI, es fundamental:

- Excluir enfermedades hematológicas malignas, otras neoplasias y enfermedades autoinmunes en todos los pacientes en los que la trombocitopenia no sea un hallazgo aislado en sangre periférica, existan adenopatías o visceromegalias asociadas, o haya una mala respuesta al tratamiento de primera línea.

- Individualizar el tratamiento al máximo desde el diagnóstico de la PTI para minimizar el impacto en las comorbilidades del paciente, ya sean causa o consecuencia de la PTI o su tratamiento.

- Incluir a los pacientes con PTI en registros y estudios que ayuden a definir factores de riesgo de asociación con otras enfermedades inmunes y neoplásicas que influyan en su pronóstico.

Puntos relevantes

1. La infección grave postesplenectomía se asocia con una elevada mortalidad que puede alcanzar el 50%, por lo que se debe administrar la vacunación de acuerdo con las recomendaciones de cada país. Estas vacunas, idealmente, deben administrarse al menos 2 semanas antes de la intervención (si esto no es posible, se hará poscirugía) y el paciente realizará la pauta de revacunaciones recomendadas.

2. Si el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor, es recomendable evitar las vacunas con virus vivos atenuados.

3. La diabetes, la insuficiencia renal, la hipertensión y la enfermedad vascular parecen tener una mayor incidencia (2 veces superior) entre los pacientes con diagnóstico de PTI. También la enfermedad tiroidea es especialmente prevalente.

4. Entre los pacientes con PTI es mayor la incidencia de neoplasias hematológicas como linfomas y leucemias.

5. Hasta un 16% de los pacientes con PTI a lo largo de su seguimiento (en ocasiones más de 10 años después del diagnóstico) serán recatalogados como PTI secundarias a conectivopatías, siendo especialmente frecuente el lupus eritematoso sistémico.

Bibliografía

1 / **Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B.** The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000 Jun 12;160(11):1630-8. PubMed PMID: 10847256.

2 / **Arnold DM.** Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-42. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.237.Review. PubMed PMID: 26637728.

3 / **Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM.** Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost. 2015 Mar;13(3):457-64. doi: 10.1111/jth.12813. Epub 2015 Jan 14. Review. PubMed PMID: 25495497; PubMed Central PMCID: PMC4991942

4 / **Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, Tamary H, Rodeghiero F, Chitlur M, Rischewski J, Imbach P; Intercontinental Cooperative ITP Study Group.** Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. Haematologica. 2011 Dec;96(12):1831-7. doi: 10.3324/haematol.2011.050799. Epub 2011 Aug 31. PubMed PMID: 21880634; PubMed Central PMCID: PMC3232266.

5 / **Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, Pabinger I, Rummel M.** Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1-30. doi: 10.1159/000492187. Epub 2018 Sep 19. Review. PubMed PMID: 30235458.

6 / **Lakshmanan S, Cuker A.** Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thromb Haemost. 2012 Oct;10(10):1988-98. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x. Review. PubMed PMID: 22863415.

7 / **Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berrueco R, Dapena JL; en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP).** Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). An Pediatr (Barc). 2019 Aug;91(2):127.e1-127.e10. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.04.014. Epub 2019 Jun 6. PubMed PMID: 31178291.

8 / **Hernández-García I, Chaure-Pardos A, Aibar-Remon C.** [Assessment of the effectiveness of an intervention to improve immunization coverage in splenectomy patients]. Rev Esp Salud Publica. 2019 Apr 22;93:e201904019..

9 / **An R, Wang PP.** Length of stay, hospitalization cost, and in-hospital mortality in US adult inpatients with immune thrombocytopenic purpura, 2006-2012. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:15-21.

10 / **Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT.** Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2010;92(2):289-95.

11 / **Wu SR, Kuo HC, Huang WC, Huang YF, Chiou YH, Chang YH, et al.** Incidence, clinical characteristics, and associated diseases in patients with immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in Taiwan. Thromb Res. 2018;164:90-5.

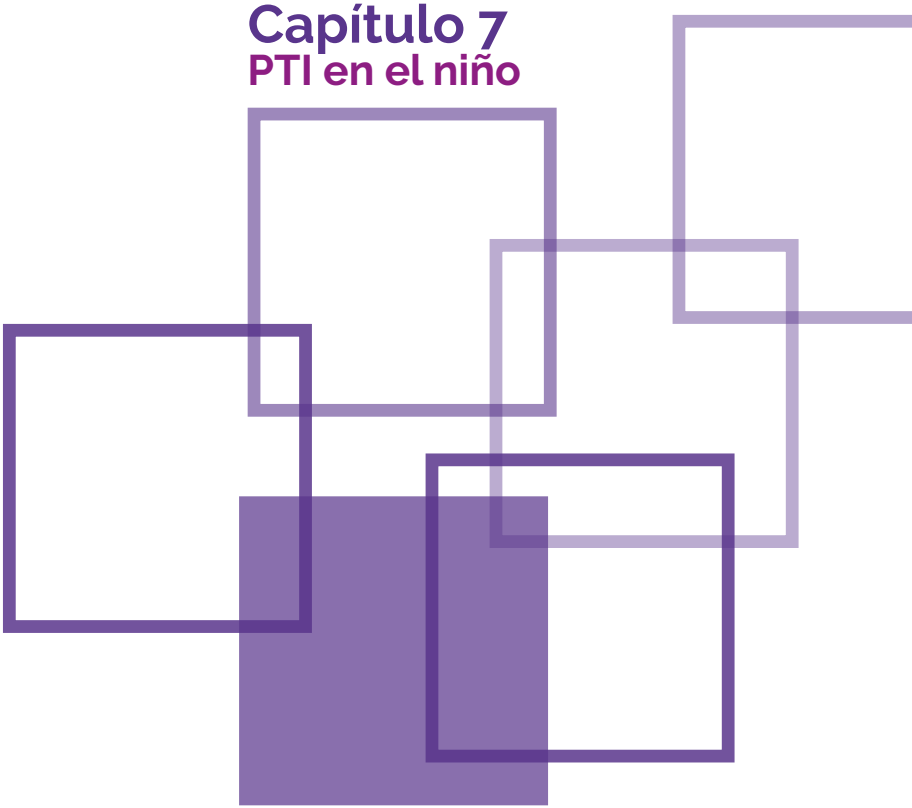
12 / **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017;1(24):2280.

13 / **Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Álvarez RM, González-López TJ, et al.** Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. Sci Rep. 2019;9(1):16680.

14 / **Feudjo-Tepie MA, Le Roux G, Beach KJ, Bennett D, Robinson NJ.** Comorbidities of idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based study. Adv Hematol. 2009;2009:963506.

15 / **Bastida JM, Del Rey M, Revilla N, Benito R, Pérez-Andrés M, González B, et al.** Wiskott-Aldrich syndrome in a child presenting with macrothrombocytopenia. Platelets. 2017;28(4):417-20.

Capítulo 7
PTI en el niño



Para obtener información adicional, se recomienda consultar la guía publicada por el Grupo Español de Pediatría[1], sobre la que se basa este apartado.

Aspectos característicos de la PTI en el niño

La incidencia mayor de trombocitopenia inmune (PTI) en el niño se registra entre los 2 y los 8 años de edad y suele haber antecedentes de un episodio infeccioso desencadenante. La enfermedad tiene tendencia a la remisión espontánea, incluso a los 2 años de evolución. El riesgo traumático es superior, sobre todo en preescolares y adolescentes con intensa actividad física, con frecuencia reacios a restringirla. El niño tiene menor comorbilidad, lo que facilita el manejo de la enfermedad. Por otra parte, al disponer de una mayor proyección de años y expectativa de vida, es muy importante valorar los efectos adversos y las posibles secuelas, tanto de la enfermedad y sus complicaciones como de los tratamientos. Se recomienda consultar la *Guía española para el manejo de PTI en los niños*[1].

Criterios para la evaluación clínica de la gravedad

Las decisiones terapéuticas se deben tomar considerando múltiples factores y las recomendaciones basadas exclusivamente en las cifras de plaquetas son muy controvertidas. Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo cuya presencia incrementa el riesgo de hemorragia grave *(Tabla 1)*.

Exploraciones complementarias

Exploraciones básicas recomendadas en el momento del diagnóstico

En todos los pacientes con trombocitopenia se debe realizar una anamnesis detallada y una exploración física completa que permitan descartar otras enfermedades hematológicas o situaciones que, de forma secundaria, puedan producir trombocitopenia. En la *Tabla 2* se detallan los estudios recomendados por considerarse básicos para un diagnóstico y un seguimiento adecuados, así como aquellos a realizar en pacientes que no remiten espontáneamente o no responden al tratamiento[2].

TABLA 1. Criterios para la evaluación clínica de la gravedad

Clínica cutánea	Equimosis, petequias en la piel. Incluye pacientes con petequias muy aisladas en la mucosa oral
Clínica cutáneo-mucosa	
Hemorragia activa	Epistaxis que precisa taponamiento Hematuria Hemorragia digestiva macroscópica Menorragia Gingivorragia importante Cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar trasfusión de hematíes o que condicione un daño orgánico grave
Factores de riesgo hemorrágico	Hematuria Traumatismo craneoencefálico (TCE), politraumatismo previo Cirugía previa (hasta 10 días previos) Tratamiento con antiagregantes hasta 7-10 días antes Diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis

TABLA 2. Exploraciones complementarias

Exploraciones básicas recomendadas en el momento del diagnóstico

- Hemograma y recuento de reticulocitos
- Morfología en sangre periférica con revisión por persona experta
- Estudio de la hemostasia: tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno
- Grupo, Rh y Coombs directo
- Inmunoglobulinas
- Estudio microbiológico: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, virus del herpes simple, virus del herpes humano de tipo 6, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C
- Bioquímica hemática: GOT, GPT, LDH, glucosa, urea, creatinina
- Control de hematuria microscópica con tira urinaria
- Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa. Indicado en todos los niños que presenten alguna de las siguientes condiciones: clínica que no sea la típica, si hay otras citopenias en el hemograma, aquellos que no responden al tratamiento de primera línea y en los pacientes no tratados que no remiten espontáneamente

Exploraciones adicionales

Indicadas en pacientes en los que no remite espontáneamente o no responden al tratamiento. Se recomienda:

- Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa si no se hizo previamente. Valorar la realización de biopsia, inmunofenotipo y citogenética para completar el estudio
- Poblaciones linfocitarias
- Anticuerpos antinucleares y, opcionalmente, otros estudios de autoinmunidad

Tratamiento de la PTI

El objetivo del tratamiento es controlar las hemorragias con relevancia clínica, no corregir las cifras de plaquetas hasta valores normales. Hay que evitar tratamientos innecesarios, potencialmente tóxicos, en pacientes paucisintomáticos y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia. El tratamiento de las PTI de reciente diagnóstico se muestra en la *Figura 1*; el de las PTI persistentes o crónicas en la *Figura 2*.

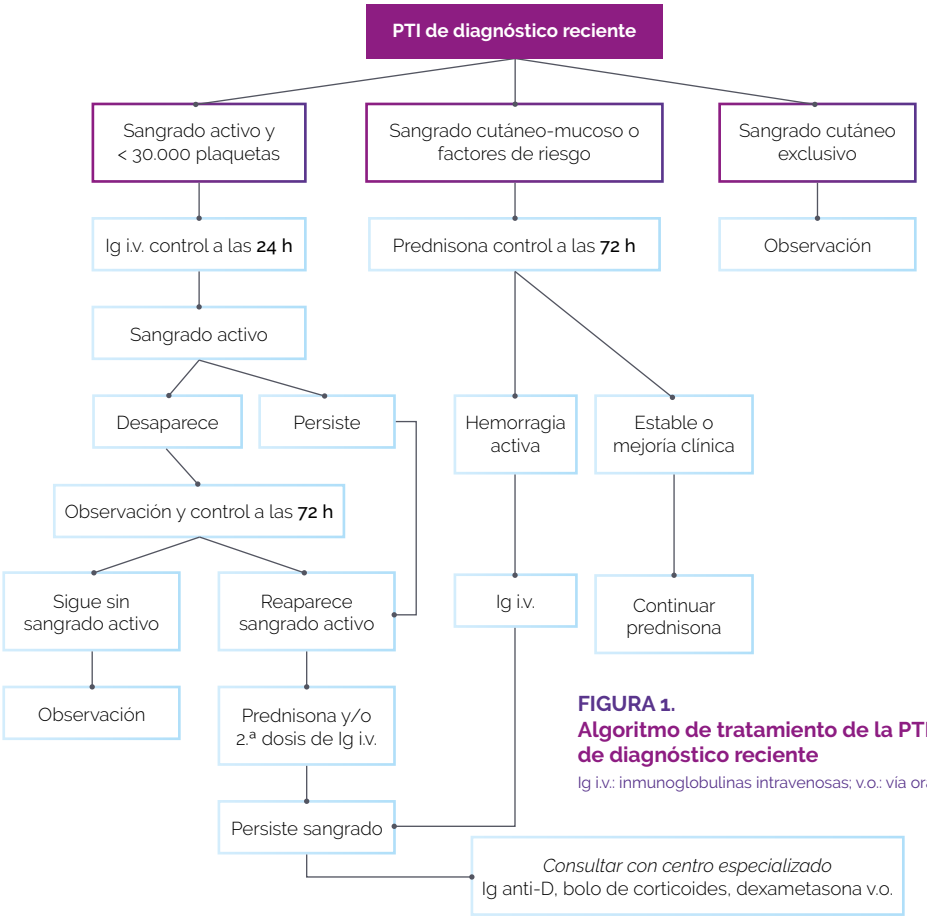


FIGURA 1.
Algoritmo de tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente
Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; v.o.: vía oral

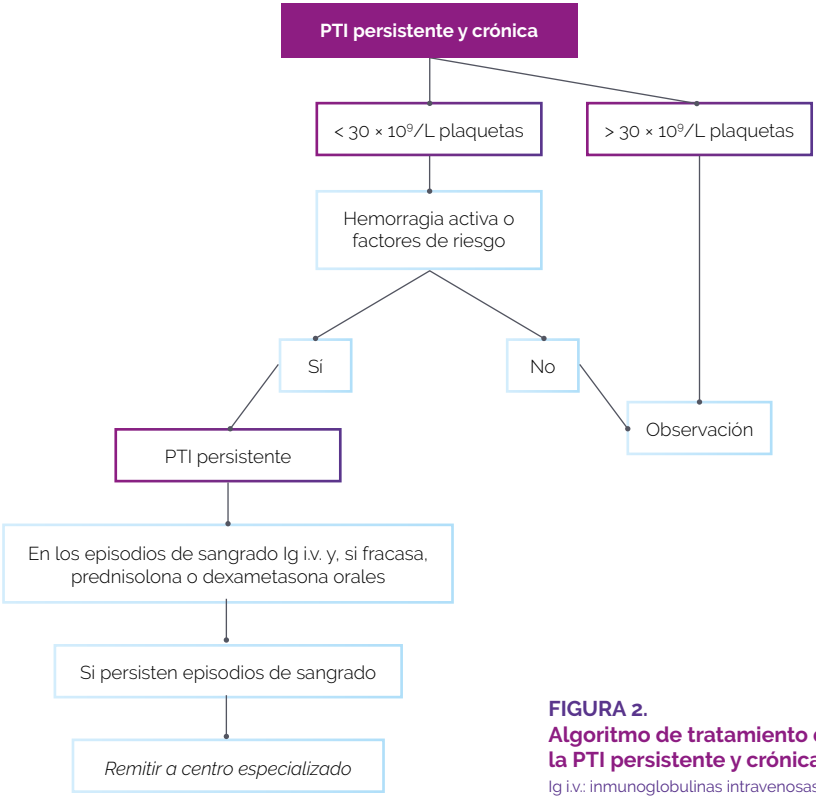


FIGURA 2.
Algoritmo de tratamiento de la PTI persistente y crónica
Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas

Recomendaciones generales

En el momento del diagnóstico debería considerarse el ingreso hospitalario en los pacientes con hemorragia activa de grado 3-4 o factores de riesgo hemorrágico adicionales al recuento plaquetario. Deben evitarse los inyectables intramusculares y las punciones en vasos de difícil compresión. Está contraindicado el empleo de ácido acetilsalicílico o antiagregantes salvo caso estrictamente necesario. Se indicará una restricción de la actividad deportiva a tenor de la clínica y del riesgo traumático.

Tratamientos de primera línea

- Prednisona por vía oral (v.o.) o metilprednisolona intravenosa (i.v.), en 3 dosis: 4 mg/kg/día (dosis máxima: 180 mg/día) durante 4 días, 2 mg/kg durante 3 días y suspender. Se propone esta posología por haberse mostrado eficaz y posibilitar un descenso rápido y con menos efectos adversos asociados al tratamiento esteroideo.

- Inmunoglobulinas (Ig) i.v. a altas dosis: 0,8-1 g/kg, 1 dosis. Inducen un ascenso más rápido del recuento plaquetario. Son hemoderivados y su administración no está exenta de efectos adversos (náuseas, vómitos, cefalea, anafilaxia –en pacientes con déficit de IgA– y meningitis aséptica)[3].

Tratamientos de segunda línea

Se emplean en pacientes en los que el tratamiento previo ha fracasado o hay recaída.

En la PTI persistente

- Bolo de cocorticoides: metilprednisolona, 30 mg/kg/día, durante 3 días, en perfusión i.v. de 2 horas.

- Dexametasona v.o.: 0,6 mg/kg/día en una dosis (máximo de 40 mg), durante 4 días cada mes.

- Eltrombopag si el diagnóstico es de más de 6 meses (*véase más abajo*).

En la PTI crónica

- Agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA: eltrombopag o romiplostim). Actualmente, tienen indicación en la ficha técnica para el tratamiento en la PTI crónica (romiplostim) o tras 6 meses de diagnóstico (eltrombopag) en niños mayores de 1 año y adultos. Ambos han demostrado ser eficaces incrementando los recuentos de plaquetas en alrededor del 80% de los pacientes diagnosticados de PTI refractarios a otros tratamientos[4-6].

Romiplostim se administra por vía subcutánea una vez por semana, con dosis de inicio según la ficha de 1 µg/kg/semana (aunque la mediana de dosis semanal necesaria del fármaco es de 5 µg/kg), ajustando dicha dosis sin exceder los 10 µg/kg/semana. Eltrombopag se administra v.o., a dosis de inicio en niños de 1-5 años de 25 mg/día y de 6-17 años de 50 mg/día. En pacientes de ascendencia del este asiático o aquellos en los que por cualquier circunstancia se sospeche toxicidad hepática moderada la dosis se reducirá a 12,5-25 mg/día. No se sobrepasará la dosis máxima de 75 mg/día. Hay que seguir las restricciones dietéticas y farmacológicas de la ficha técnica, lo cual puede ser particularmente difícil en niños.

A pesar de que estos fármacos presentan un inicio rápido del efecto terapéutico (1-2 semanas), el recuento plaquetario suele caer a las 2 semanas de la interrupción del tratamiento, aunque también en niños se comunican casos en los que se ha podido retirar el TPO-RA manteniéndose estable el recuento de plaquetas.

Tratamientos de tercera línea

Están indicados en caso de fracaso de los tratamientos anteriores en pacientes con clínica hemorrágica activa o factores de riesgo y trombocitopenia persistente o crónica con recuentos inferiores a 30×10^9/L. Se recomienda prescribirlos y administrarlos en centros especializados.

- Anticuerpo monoclonal anti-CD20. Se ha empleado en adultos y también en niños (aunque existe mucha menos experiencia), con una tasa de respuesta de entre el 30 y el 60%. Su infusión requiere la vigilancia de problemas inmunoalérgicos agudos ocasionalmente graves. Existe riesgo infeccioso por depleción prolongada de los linfocitos B y actualmente está bajo vigilancia la posibilidad de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Su administración debe indicarse por uso compasivo al no estar incluida esta indicación en la ficha técnica. Este tratamiento sobre todo hay que considerarlo en chicas adolescentes, junto a dexametasona.

- Esplenectomía. Indicada ante una urgencia hemorrágica con riesgo vital que no responde al tratamiento previo; a valorar en pacientes mayores de 5 años, sintomáticos y refractarios a los tratamientos previos, cuando interfieren en el desarrollo normal

de su vida, en pacientes con más de 2 años de evolución. La profilaxis y el tratamiento de la infección en el paciente esplenectomizado incluyen las vacunaciones especificadas en el apartado correspondiente y profilaxis con penicilina oral diaria o amoxicilina hasta un mínimo de 2 años tras la intervención. Ante un síndrome febril sin foco, se debe iniciar terapia antibiótica con cobertura para neumococo, *Haemophilus* y meningococo.

- Micofenolato de mofetilo. Su experiencia en la PTI en Pediatría es limitada, aunque puede resultar eficaz en pacientes con formas menos graves de trombocitopenia inmune crónica o en cuadros de citopenia inmune (síndrome de Evans o síndrome linfoproliferativo autoinmune). La dosis recomendada es de 20-40 mg/kg/día, repartido en dos dosis. La tasa de respuesta global puede llegar hasta un 50-60%, con un tiempo de respuesta entre 4-6 semanas. Es bien tolerado, y los principales efectos secundarios son cefalea y molestias gastrointestinales.

Tratamiento de las urgencias con riesgo vital y de las situaciones con riesgo especial

- En situaciones de urgencia con riesgo vital, como hemorragias del sistema nervioso central (SNC) u otras hemorragias que comprometan la vida del paciente, se recomienda administrar sucesivamente: metilprednisolona i.v. 10 mg/kg en bolo, seguida de Ig i.v. 0,4-1 g/kg, plaquetas a dosis para niños < 15 kg de 10-20 mL/kg y si niños > 15 kg de 1 *pool* o aféresis de plaquetas, valorando, según la respuesta, si es necesaria una esplenectomía urgente.

- En situaciones de riesgo especial, como en traumatismos craneoencefálicos, en pacientes politraumatizados y en cirugía urgente, se recomienda administrar Ig i.v. 0,8-1 g/kg si el recuento es inferior a 50×10^9/L y concentrados de plaquetas si el recuento es inferior a 10×10^9/L.

En casos de cirugía programada se debe valorar el riesgo hemorrágico según la intervención. Se aconseja la administración de Ig i.v. 0,8-1 g/kg si el recuento de plaquetas es inferior a 50×10^9/L o de 20×10^9/L si se trata de una esplenectomía (efectuando en este caso pinzamiento precoz de la arteria esplénica).

Puntos relevantes

1. La incidencia mayor de PTI en el niño se encuentra entre los 2 y los 8 años de edad. La enfermedad tiene tendencia a la remisión espontánea, incluso a los 2 años de evolución. Al disponer de una mayor proyección de años y expectativa de vida, es muy importante valorar los efectos adversos y las secuelas posibles de los diversos enfoques en su manejo.

2. Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo que, junto al recuento de plaquetas, determinan la recomendación terapéutica específica.

3. El diagnóstico se basa en la historia clínica y en un hemograma con morfología que excluyan otras causas de trombocitopenia. Se recomienda el aspirado medular en los casos de presentación atípica o con evolución a la cronicidad.

4. Los glucocorticoides a altas dosis en pauta corta y las Ig i.v. son el tratamiento de primera línea. Se recomienda que los tratamientos de segunda línea y los de los pacientes refractarios se indiquen y controlen en centros especializados para la indicación y el control de nuevas terapias.

Bibliografía

1 / **Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A, Dasi MA, Sastre A, Berrueco R, et al.** [Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: PTI-2018]. An Pediatr (Barc). 2019;91(2):127e1-e10.

2 / **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3780-817.

3 / **Heitink-Polle KMJ, Uiterwaal C, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, et al.** Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. Blood. 2018;132:883-91.

4 / **Neunert C, Despotovic J, Haley K, Lambert MP, Nottage K, Shimano K, et al.** Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. Pediatr Blood Cancer. 2016;63:1407-13.

5 / **Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al.** Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;386:1649-58.

6 / **Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al.** Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:45-54.

Capítulo 8
Cirugía

Generalidades

La hemorragia perioperatoria en pacientes trombocitopénicos conlleva un riesgo importante, lo que puede llevar a contraindicar los procedimientos.

En general, los recuentos de plaquetas <50 × 10^9/L suponen un mayor riesgo de sangrado durante la mayoría de los procedimientos quirúrgicos generales. Hay evidencia de que los pacientes con trombocitopenia (<100 × 10^9/L) que se someten a cirugía requieren más transfusión sanguínea y presentan mayor mortalidad en los 30 días que siguen a la intervención[1]. Además, el uso de inmunosupresores para aumentar los recuentos de plaquetas no es una opción ideal ya que, entre otras potenciales complicaciones, puede aumentar el riesgo de infección perioperatoria.

Los pacientes con trombocitopenia inmune (PTI), aunque no requieren tratamiento cuando se mantienen asintomáticos y con recuentos plaquetarios estables superiores a 20-30 × 10^9/L, deben, sin embargo, ser valorados cuando es necesario practicar una intervención quirúrgica o procedimiento agresivo, y asegurar un recuento de seguridad superior a un determinado límite para evitar un excesivo riesgo hemorrágico[2] *(Tabla 1)*.

Se recomienda conseguir recuentos preoperatorios de plaquetas de al menos 50 a 80 × 10^9/L para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos que no afecten al

TABLA 1. Riesgo hemorrágico según el tipo de cirugía o procedimiento invasivo
(adaptado de Sanz MA, *et al. Med Clin [Barc].* 2012;138:261.e1-261.e17)

Riesgo	Tipo de procedimiento	Ejemplos
Bajo	Intervención sobre órganos no vitales, sitio expuesto, disección limitada	Biopsia ganglionar, extracción dentaria, extracción de cataratas, la mayoría de la cirugía cutánea, procedimientos laparoscópicos, angiografía coronaria
Moderado	Intervención sobre órganos vitales, disección profunda o extensa	Laparotomía, toracotomía, mastectomía, cirugía ortopédica mayor, inserción de marcapasos
Alto	La hemorragia puede comprometer el resultado quirúrgico, complicaciones hemorrágicas frecuentes	Neurocirugía, cirugía oftálmica, bypass cardiopulmonar, prostatectomía o cirugía vesical, cirugía vascular mayor, biopsia renal, polipectomía intestinal

TABLA 2. Recomendaciones de recuento de plaquetas para practicar cirugía o procedimientos potencialmente hemorrágicos (adaptado de Grande C, *et al. Med Clin [Barc].* 2014;143[9]:408-19)

Procedimiento	Recuento de plaquetas (10^9/L) deseable
Odontología	
Limpieza dental	≥20
Extracciones dentales sencillas	≥30
Anestesia dental local	≥30
Extracciones complejas (por ejemplo, de un molar)	≥50
Cirugía	
Cirugía menor	≥50
Cirugía mayor	≥80
Neurocirugía mayor	≥100
Obstetricia	
Anestesia epidural	≥70
Cesárea	≥50
Otras técnicas intervencionistas	
Punción lumbar	≥50
Anestesia espinal	≥50
Endoscopia digestiva con biopsia	≥20
Broncoscopia/lavado bronquial	≥20
Broncoscopia con biopsia transbronquial	≥50
Otras biopsias	≥50

neuroeje y al menos 100 × 10^9/L para procedimientos neuroquirúrgicos. Aunque el fundamento es principalmente empírico, también se han establecido algunas recomendaciones acerca del recuento de plaquetas deseable para los pacientes que necesitan un procedimiento dental o quirúrgico *(Tabla 2)*. Por otra parte, el recuento de plaquetas óptimo en el periodo postoperatorio no se conoce con certeza, pero debe tenerse en cuenta que las plaquetas son especialmente necesarias en los primeros

días del periodo postoperatorio por su papel fundamental en la hemostasia primaria y en la cicatrización.

Aunque hay varias estrategias para elevar el recuento preoperatorio de plaquetas a un nivel considerado seguro, la urgencia de la intervención es determinante para decidir la pauta de preparación quirúrgica más apropiada en cada situación particular.

Procedimientos urgentes

Cuando la intervención no puede demorarse, la preparación quirúrgica no difiere sustancialmente del tratamiento de urgencia de la PTI y se basa generalmente en la administración de corticoides a dosis altas (dexametasona 40 mg/día, 4 días), inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v., 0,4-1 g/kg/día, 1-2 días) o la combinación de ambos tratamientos.

Asimismo, aunque la supervivencia de las plaquetas transfundidas es corta, la transfusión de plaquetas debe considerarse en casos de hemorragia posquirúrgica grave, especialmente si hay riesgo vital o tras traumatismo craneoencefálico. Un estudio de la eficacia de las transfusiones de plaquetas en 11 pacientes con trombocitopenia idiopática o inducida por quinina demostró un incremento satisfactorio de plaquetas ($>20 \times 10^9$/L) en todos los pacientes[3]. Aunque los recuentos descendieron rápidamente, como es de esperar en una enfermedad inmune, el 16% de las transfusiones resultaron en incrementos persistentemente elevados al día siguiente.

Como se ha comentado en el apartado de tratamiento de primera línea, cuando se considera la transfusión de plaquetas, es recomendable hacerlo conjuntamente con Ig i.v.[4]. Otra opción, si se precisa garantizar cifras elevadas de plaquetas evitando la infusión de Ig i.v., es llevar a cabo hipertransfusión con plaquetas de aféresis (3-7 unidades), administrando una unidad cada 30 minutos; los datos de un estudio reflejan que en todos los casos se consiguió un incremento del recuento de plaquetas alrededor de 100×10^9/L[5].

Asimismo, si es necesaria una intervención quirúrgica urgente que requiera anestesia general, podría considerarse la esplenectomía, dado el elevado porcentaje de respuestas y la rapidez con que se producen.

Procedimientos programados

Cuando hay que preparar al paciente para un procedimiento quirúrgico programado, deben entrar en consideración otras opciones terapéuticas como la administración de agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA). Debido a la cinética normal de la trombopoyesis, el recuento de plaquetas comienza a subir unos 5-7 días tras la administración de un TPO-RA y alcanza el máximo 10-14 días después.

El romiplostim produce un aumento dosis-dependiente de los recuentos plaquetarios. La respuesta a romiplostim ($>50 \times 10^9$/L) que permite la mayor parte de las cirugías es bastante rápida, en el 25% de los pacientes a la semana y en el 50% a las 2-3 semanas, y dosis dependiente, siendo dosis iniciales de 3 µg/kg seguras y efectivas[6]. También eltrombopag induce un incremento dosis-dependiente del recuento de plaquetas, con un pico a las 2 semanas[7].

Varios trabajos muestran la utilidad de los TPO-RA en la preparación quirúrgica. Un estudio multicéntrico observacional retrospectivo del GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Adulto) recogió retrospectivamente datos de 31 pacientes de centros italianos que habían usado con éxito análogos como preparación para la esplenectomía[8]. En un segundo estudio retrospectivo de pacientes con PTI crónica resistentes al tratamiento convencional, romiplostim administrado preoperatoriamente indujo un incremento medio de plaquetas que fue casi 3 veces más alto que el recuento basal y solo 2 pacientes requirieron una tercera dosis de romiplostim[9], lo que fue ratificado en un trabajo posterior por otros autores[10]. En el momento actual se está llevando a cabo un ensayo clínico con el objetivo de demostrar la no inferioridad de eltrombopag administrado durante 3 semanas antes de la cirugía frente a las Ig i.v. preoperatorias[11].

En este contexto, deben tenerse en cuenta las potenciales complicaciones de los TPO-RA. La duración limitada de la administración necesaria en el uso preoperatorio no genera preocupación respecto a potenciales efectos adversos en la mayor parte de los casos. La esplenectomía por sí misma es una condición protrombótica y se ha descrito mayor incidencia a corto y largo plazo de complicaciones tromboembólicas postesplenectomía. Por tanto, es crucial la administración de una adecuada profilaxis antitrombótica, acorde con el riesgo quirúrgico y la cifra de plaquetas alcanzada, para que la intervención culmine con éxito.

Puntos relevantes

1. En casos de cirugía urgente, hay que plantear tratamiento con Ig i.v. con/sin dexametasona o metilprednisolona a dosis elevadas.

2. La transfusión de plaquetas continúa siendo una opción complementaria en situaciones de máxima gravedad o riesgo vital, ya que la destrucción de las plaquetas transfundidas es mucho más rápida de lo habitual y no garantiza niveles hemostáticos muy duraderos tras la transfusión. Es recomendable la combinación de la transfusión de plaquetas con Ig i.v. y efectuar la transfusión antes de practicar la cirugía, con el menor intervalo posible.

3. En la preparación para una cirugía programada en pacientes malos respondedores a esteroides o si estos quieren ser evitados, cada vez más se tiende a sustituir la administración de Ig i.v. por TPO-RA.

Bibliografia

1 / **Glance LG, Blumberg N, Eaton MP, Lustik SJ, Osler TM, Wissler R, et al.** Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. Anesthesiology. 2014;120(1):62-75.

2 / **Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al.** [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2012;138(6):261e1-e17.

3 / **Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH.** Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. Am J Med. 1986;80(6):1051-4.

4 / **Spahr JE, Rodgers GM.** Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. Am J Hematol. 2008;83(2):122-5.

5 / **Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O.** Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2008;100(5):762-5.

6 / **Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al.** Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010;363(20):1889-99.

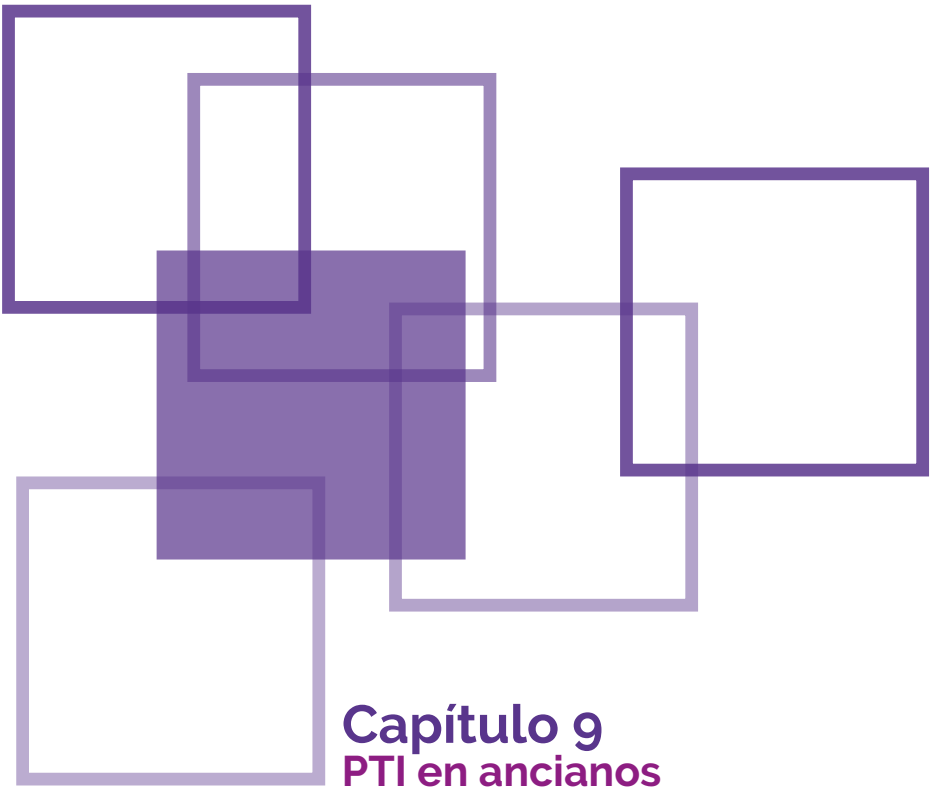
7 / **Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al.** Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9664):641-8.

8 / **Zaja F, Barcellini W, Cantoni S, Carpenedo M, Caparrotti G, Carrai V, et al.** Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. Am J Hematol. 2016;91(5):E293-5.

9 / **Ramakrishna R, Rehman A, Ramakrishna S, Alexander W, Yeo WW.** Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period. Intern Med J. 2015;45(7):718-24.

10 / **Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ.** Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;182(1):106-13.

11 / **Arnold DM, Jamula E, Heddle NM, Cook RJ, Hsia C, Sholzberg M, et al.** Peri-Operative Eltrombopag or Immune Globulin for Patients with Immune Thrombocytopaenia (The Bridging ITP Trial): Methods and Rationale. Thromb Haemost. 2019;119(3):500-7.



Capítulo 9
PTI en ancianos

Generalidades

La PTI es una enfermedad con una especial prevalencia en personas mayores, un conjunto de pacientes que merece algunas consideraciones especiales. En esta población el diagnóstico debe ser especialmente cuidadoso, ya que la trombocitopenia aislada con frecuencia puede ser consecuencia de otras enfermedades diferentes a la PTI. Los pacientes ancianos con PTI tienen un mayor riesgo de sangrado, trombosis e infecciones, requieren terapias concomitantes como agentes antiplaquetarios o anticoagulantes, y las toxicidades relacionadas con los tratamientos para la PTI suelen ser más relevantes que en enfermos más jóvenes.

No es necesario llevar a cabo estudios medulares en casos de pacientes con características típicas de PTI independientemente de la edad. Sin embargo, hay que tener presente que la frecuencia de trombocitopenia aislada entre los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) es del 1 al 9% y es particularmente frecuente confundir un SMD con PTI en varones de más de 50 años. Por ello, si existen dudas diagnósticas razonables, hay que contemplar la realización de un estudio medular que incluya citogenética y citometría de flujo.

Aunque los corticoides con o sin inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) siguen siendo el tratamiento de primera línea, se debe contemplar la posibilidad de modular la dosis de los agentes en determinados casos. La esplenectomía es menos efectiva que en los jóvenes y se asocia a mayor riesgo trombótico e infeccioso. La depleción de linfocitos B con rituximab es una buena opción en pacientes no inmunocomprometidos, pero las remisiones a largo plazo son pocas y las toxicidades más altas.

Los agentes trombopoyéticos, eltrombopag y romiplostim, tienen un buen perfil de seguridad y eficacia, y se han convertido en una opción terapéutica destacada en este conjunto de pacientes, incluso si están asociados con un posible mayor riesgo de trombosis. Otros medicamentos, como la dapsona y el danazol, tienen un perfil de eficacia y seguridad bien conocido y aún representan una opción válida entre los pacientes de edad avanzada.

Epidemiología

Los datos de grandes estudios epidemiológicos han estimado que en adultos la incidencia general de PTI es de 4/100.000 personas-año, con un pico en pacientes de edad avanzada[1]. De manera similar al análisis de incidencia, los datos de prevalencia muestran que, aunque la PTI está más representada en mujeres a edades más tempranas, a partir de los 70 años afecta predominantemente a varones[2]. A pesar de la mayor mortalidad en las personas mayores, la prevalencia de la PTI continúa siendo más alta en la edad avanzada, aproximadamente 3 veces mayor que en adultos más jóvenes[3].

Riesgo de sangrado

Las comorbilidades que conducen a un mayor riesgo de sangrado, como la hipertensión, la insuficiencia renal, úlceras gástricas y la enfermedad hepática, son más elevadas entre los ancianos. Además, la propia edad (cada incremento de 10 años en la edad aumenta el riesgo de hemorragia grave en 1,5 veces) contribuye a acrecentar el riesgo de eventos hemorrágicos graves[4]. Los datos de un gran metaanálisis indican que en pacientes con recuentos de plaquetas persistentemente bajos hay un aumento de entre 10 y 30 veces del riesgo de hemorragia no mortal y mortal por encima de 60 años en comparación con pacientes más jóvenes[5]. Por tanto, durante un seguimiento de 1 año, 7 de cada 10 pacientes mayores con PTI con recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9$/L tendrán un evento hemorrágico mayor. Además, la creencia tradicional de que la hemorragia mortal a esta edad se justifica por sangrado en el sistema nervioso central no es cierta. Aunque las complicaciones hemorrágicas graves aumentan con la edad, en pacientes de más de 80 años, la mortalidad debida a hemorragia digestiva es 4 veces mayor que la atribuible a hemorragia en el sistema nervioso central[6].

En ocasiones, equilibrar el riesgo trombótico y hemorrágico es un auténtico desafío, ya que estos pacientes frecuentemente están recibiendo profilaxis antitrombótica por episodios vasculares previos y coexiste una trombocitopenia grave. La edad superior a 60 años, junto a otros factores como la corticoterapia, la esplenectomía y la presencia de más de 2 factores de riesgo adquirido son predictores independientes de trombosis venosa y arterial en enfermos con PTI[7].

Tratamiento de primera línea

Los corticoides han mostrado ser tan efectivos en adultos mayores como en pacientes más jóvenes. Sin embargo, la tasa general de eventos adversos relacionados con el tratamiento y la duración de la hospitalización es más del doble en los pacientes ancianos con PTI que en los menores de 70 años. En la PTI de reciente diagnóstico, existe cierta evidencia a raíz de ensayos prospectivos aleatorizados, tanto en niños como en adultos, de que las dosis bajas de corticoides podrían tener la misma eficacia que las dosis convencionales. En pacientes mayores de 65 años existen estudios retrospectivos que muestran que dosis de prednisona menores a 0,5 mg/kg/día son tan efectivas como dosis superiores para lograr respuestas plaquetarias[8]. Aunque estos datos deben ser validados en estudios prospectivos centrados en esta población, en ancianos con factores de riesgo asociados a toxicidad corticoidea se debe contemplar la reducción de la dosis de estos agentes.

En relación con el tratamiento con Ig i.v., en esta población es preferible la administración de dosis diarias inferiores a 1 g/kg/día para facilitar la tolerancia y evitar efectos adversos como daño renal o eventos trombóticos; una pauta aconsejable es la de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

Tratamientos de segunda línea: agonistas del receptor de la trombopoyetina

Aunque el 20-40% de los pacientes con PTI son mayores de 60 años, en general hay pocas recomendaciones para el manejo de este grupo de enfermos. Las directrices españolas fueron la primeras que contemplaron en un capítulo específico el tratamiento de pacientes ancianos con PTI. El buen perfil de eficacia/seguridad de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) en esta frágil población motivó la recomendación de ofrecer a los pacientes mayores este tratamiento como terapia de segunda línea posponiendo otras estrategias, como la esplenectomía, que se asocian con más efectos adversos[9].

Los datos de un análisis retrospectivo mostraron que la eficacia de romiplostim era, de hecho, ligeramente mayor en pacientes mayores que en los menores de 65 años y, en

términos de seguridad, los pacientes de edad avanzada experimentaron eventos adversos graves relacionados con la terapia significativamente más bajos. Sin embargo, aunque no fueron estadísticamente diferentes, los datos apuntan a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en edades más avanzadas respecto a placebo[10]. En un estudio español, la tasa de respuesta al eltrombopag también mostró ser ligeramente mayor en ancianos que en pacientes más jóvenes, mientras que la duración de la respuesta y el perfil de seguridad fueron similares en los 2 grupos[11].

Otros tratamientos de segunda línea

En pacientes que no responden al TPO-RA inicial ni tras llevar a cabo alternancia de agentes, o en los que estos fármacos pueden estar contraindicados, se pueden plantear otras terapias (bien en combinación en el primer escenario o en monoterapia en el segundo). La seguridad y la eficacia de diferentes estrategias en la población de mayores se han revisado en un trabajo previo[12].

- El rituximab podría ser una buena opción en algunos casos. Los pacientes de edad avanzada pueden tener tasas de respuesta disminuidas respecto a enfermos más jóvenes y los fallecimientos –aunque escasos– debidos a infección después de la administración de rituximab en PTI solo se han observado en ancianos.

- Las respuestas al danazol pueden ser tardías y, aunque el perfil de seguridad parece ser bueno, deben considerarse en este grupo de pacientes eventos adversos, como toxicidad hepática, mayor riesgo de trombosis venosa y riesgo de progresión de cáncer de próstata.

- Aunque ningún estudio se ha centrado específicamente en la seguridad y la eficacia de la dapsona en adultos mayores, el patrón de respuesta parece similar en pacientes ancianos y jóvenes. Hay que llevar a cabo una monitorización estrecha para descartar hemólisis significativa con el inicio de esta terapia.

- La esplenectomía debe diferirse hasta 6-12 meses desde el diagnóstico. Aunque la edad no debe considerarse una contraindicación absoluta para la esplenectomía, las comorbilidades graves pueden hacer que este tratamiento sea desaconsejable, un

procedimiento terapéutico que también parece ser menos efectivo y menos tolerado en pacientes mayores.

Las principales ventajas e inconvenientes de estas terapias en esta población de pacientes se muestran en la *Tabla 1*.

TABLA 1. Ventajas y desventajas de tratamientos de segunda línea diferentes a agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) en población anciana

	A favor	En contra
Rituximab	• Tasa de respuesta inicial del 60% y del 30% después de 2 años • No aumenta de manera significativa el riesgo trombótico	• La tasa de respuesta puede ser inferior en pacientes mayores • Hipogammaglobulinemia secundaria • Puede aumentar la muerte por infección en pacientes mayores • Precaución en los enfermos que precisan corticoides o inmunosupresores a largo plazo
Danazol	• Respuestas del 60% (40% a largo plazo) • Puede mejorar el recuento de plaquetas en enfermos con síndromes mielodisplásicos	• Tiempo hasta respuesta largo (3-6 meses) • Toxicidad hepática, mayor riesgo de trombosis venosa • En los pacientes varones de edad avanzada puede aumentar el riesgo de hipertrofia prostática
Dapsona	Tasas de respuesta del 40-60%, aparentemente independientes de la edad	• Efectos secundarios cutáneos y hemólisis • Tiempo hasta la respuesta largo • Pérdidas de respuesta con la interrupción
Esplenectomía	Respuestas plaquetarias a largo plazo del 50-60%	• Debe retrasarse al menos 6 meses después del diagnóstico • Los pacientes de edad avanzada pueden tener tasas de respuesta más bajas y de recaída más altas en comparación con los más jóvenes • Los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de hemorragia perioperatoria, trombosis y hospitalizaciones más prolongadas

Puntos relevantes

1. La incidencia de esta patología aumenta con la edad.
2. Los pacientes de edad avanzada con PTI muestran una mayor complejidad médica por las comorbilidades, la edad y otras terapias. Estos enfermos presentan tanto mayor riesgo de sangrado como de trombosis.
3. El diagnóstico a menudo es difícil por la coexistencia de otras patologías y por la posible interferencia farmacológica.
4. La estrategia terapéutica puede diferir de lo que se contempla en las guías para pacientes más jóvenes. La edad puede influir en la eficacia y en las toxicidades relacionadas con el tratamiento.
5. Es importante que se brinde una atención a estos enfermos que les permita de la manera más precoz posible reintegrarse a su vida cotidiana, con la menor iatrogenia posible y manteniendo recuentos de plaquetas seguros.

Bibliografía

1 / **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(2):83-9.

2 / **Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN.** Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. Am J Hematol. 2012;87(9):848-52.

3 / **Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW.** Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. Adv Ther. 2011;28(12):1096-104.

4 / **Zhou H, Fu R, Wang H, Zhou F, Li H, Zhou Z, et al.** Immune thrombocytopenia in the elderly: clinical course in 525 patients from a single center in China. Ann Hematol. 2013;92(1):79-87.

5 / **Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B.** The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000;160(11):1630-8.

6 / **Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L.** Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014;124(22):3308-15.

7 / **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017;1(24):2280.

8 / **Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. Eur J Haematol. 2006;76(3):210-6.

9 / **Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al.** [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2012;138(6):261e1-e17.

10 / **Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, et al.** Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged >/= 65 years with immune thrombocytopenia. Ann Hematol. 2015;94(12):1973-80.

11 / **González-López TJ, Álvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuentes F, Jarque I, et al.** Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. Eur J Haematol. 2016;97(3):297-302.

12 / **Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F.** Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. Eur J Intern Med. 2018;58:70-6.

Capítulo 10
PTI en el embarazo

La trombocitopenia < 100 × 10^9/L se observa en un 6 a 10% de los embarazos y puede deberse a múltiples causas, algunas de ellas específicas de la gestación[1] *(Tabla 1)*. Estudios poblacionales han demostrado que las cifras de plaquetas disminuyen un 10% durante el embarazo y la mayor caída se observa en el tercer trimestre, debido a la combinación de la hemodilución y al incremento del aclaramiento en relación con la activación plaquetaria. Aunque no está establecido cuál es el valor absoluto mínimo para excluir una trombocitopenia gestacional, se considera que, en el caso de recuentos plaquetarios inferiores a 70-80 × 10^9/L, deben considerarse otras posibles causas de trombocitopenia.

Diagnóstico de la PTI en el embarazo

Se estima que la incidencia de la PTI en el embarazo es de un caso por cada 1.000-10.000 gestaciones. Es la causa más frecuente de trombocitopenia aislada en el primer trimestre de la gestación. Las mujeres con antecedentes de PTI pueden presentar exacerbaciones o recaídas[2]. El diagnóstico de PTI, igual que en las mujeres no embarazadas, se basa en la exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia.

TABLA 1. Causas de trombocitopenia asociadas al embarazo

Trombocitopenias aisladas	Trombocitopenias asociadas a trastornos generales
• Gestacional (incidental) • Inmune (PTI) • Relacionada con fármacos: – TIH (con o sin trombosis) • Hereditarias: – EVW de tipo IIB – Congénitas	• Cuadros hipertensivos: – Preeclampsia – Síndrome HELLP • Fallo hepático agudo graso • Microangiopatías trombóticas: – Púrpura trombótica trombocitopénica – Síndrome hemolítico urémico • Inmunes: – Lupus eritematoso sistémico – Anticuerpos antifosfolípidos • Coagulación intravascular diseminada • Infecciones virales: VIH, VEB, CMV • Deficiencias nutricionales • Hiperesplenismo • Disfunción de la médula ósea

CMV: citomegalovirus; EVW: enfermedad de von Willebrand; HELLP: hemólisis, elevación de las transaminasas y trombocitopenia; PTI: trombocitopenia inmune primaria; TIH: trombocitopenia inducida por heparina; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

TABLA 2. Pruebas diagnósticas recomendadas en el embarazo

Evaluación básica similar a la de las pacientes no embarazadas
Pruebas específicas en embarazo
• Control de la TA • Estudio de la hemostasia (TP, TTPA, fibrinógeno y dímeros D) • Anticuerpos antifosfolípidos • Serología (autoinmunidad) • Proteínas en orina • Transaminasas

TA: tensión arterial; TP: tiempo de protrombina;
TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada

En la *Tabla 2* se muestran las pruebas adicionales que deben solicitarse en el embarazo con el fin de excluir otras posibles etiologías, sobre todo cuando la trombocitopenia se observa en el tercer trimestre, y en la *Figura 1* se presenta el algoritmo diagnóstico para tipificar la posible etiología.

Tratamiento de la PTI en el embarazo

Aunque hay estudios en marcha, hasta el momento no hay ensayos prospectivos publicados bien diseñados sobre el tratamiento de la PTI en el embarazo. Los datos disponibles indican que la mortalidad y la morbilidad maternas, al igual que la incidencia de trombocitopenia neonatal, son bajas. Se registran complicaciones hemorrágicas moderadas o graves en el 21,5% de los casos de trombocitopenia grave y es necesario administrar tratamiento para elevar la cifra de plaquetas al 31-36% de las mujeres[2]. Se observa un incremento de las complicaciones hemorrágicas en pacientes a las que se les practican cesáreas y que tienen unas cifras de plaquetas $< 50 \times 10^9$/L, pero no en mujeres con parto vaginal. El 22,6% de los recién nacidos presenta una trombocitopenia neonatal (plaquetas $< 100 \times 10^9$/L) y en el 4% el recuento es $< 20 \times 10^9$/L. Solo un 6,3% de los recién nacidos presentó clínica hemorrágica y ninguno sufrió hemorragia intracraneal (HIC). La mortalidad estimada en los recién nacidos es < 1%[2]. De manera similar, los datos de un registro retrospectivo en nuestro país muestran un 16% de sangrados graves en las pacientes en el momento del parto y un 20% de trombocitopenia en los recién nacidos[3].

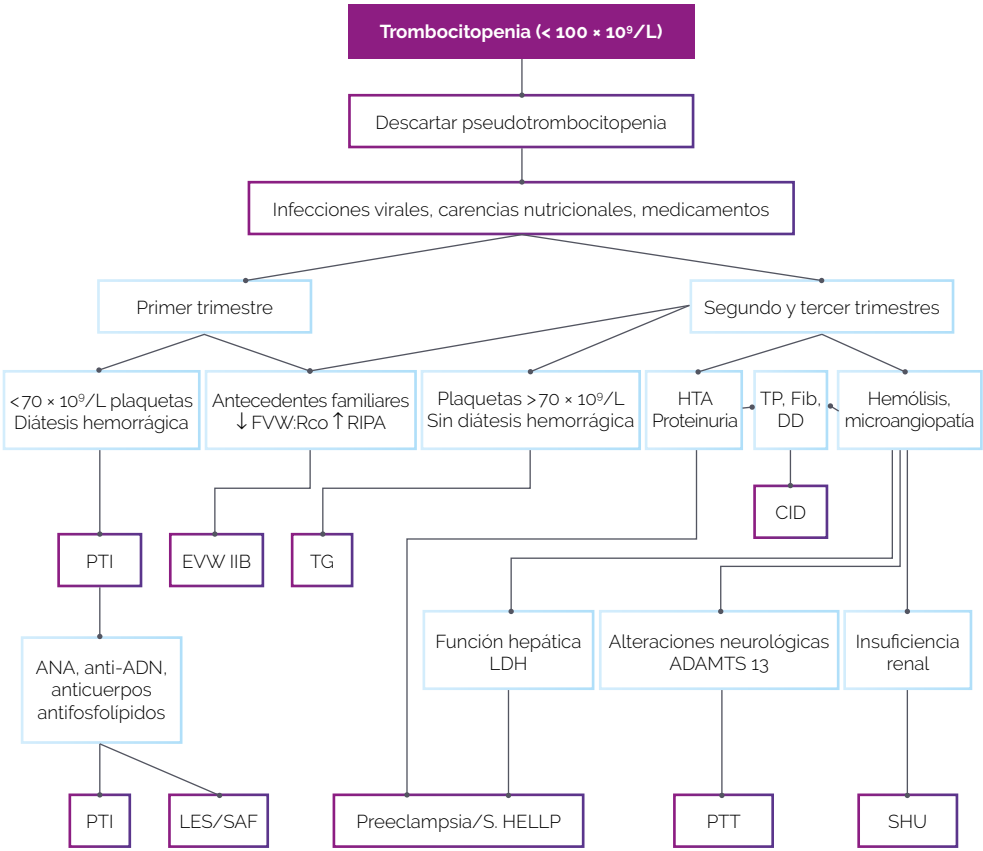


FIGURA 1.
Algoritmo para el diagnóstico diferencial de las trombocitopenias durante el embarazo

Se muestran de forma diferenciada las patologías que con más frecuencia se asocian a trombocitopenias durante los distintos periodos de la gestación. Las causas más frecuentes durante el primer trimestre son la trombocitopenia gestacional (TG), la trombocitopenia inmune (PTI), otras trombocitopenias inmunes asociadas a lupus o al síndrome antifosfolípido (SAF) y el tipo IIB de la enfermedad de von Willebrand (EVW 2B). En los trimestres segundo y tercero la causa más frecuente, sobre todo cuando los recuentos de plaquetas son >70 × 10⁹/L, es la trombocitopenia gestacional o incidental, de naturaleza benigna. Otras posibles etiologías son la preeclampsia o el síndrome de HELLP, la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU).
DD: dímero D; HTA: hipertensión arterial; TP: tiempo de protrombina

Indicación de tratamiento materno antenatal

Requiere la colaboración entre hematólogos y obstetras, y son necesarios un cuidadoso seguimiento y una monitorización estrecha, sobre todo en el tercer trimestre. El inicio del tratamiento debe basarse en el riesgo hemorrágico de la gestante con PTI. No existen factores predictivos de riesgo y no es necesario mantener recuentos plaquetarios superiores a los de otras mujeres embarazadas con trombocitopenias similares. El tratamiento debe ser más intenso cuando se aproxima el parto, con el fin de planificar una asistencia del mismo lo más segura posible.

Se recomienda iniciar el tratamiento: 1) durante los trimestres primero y segundo en mujeres asintomáticas cuando las plaquetas sean $< 20 \times 10^9$/L; 2) en mujeres con diátesis hemorrágica; y 3) cuando se requieran niveles superiores para efectuar con seguridad procedimientos invasivos o antes del parto. Las mujeres con cifras de plaquetas $> 20\text{-}30 \times 10^9$/L no requieren tratamiento de forma sistemática. En líneas generales, se acepta que recuentos $> 50 \times 10^9$/L son suficientes en los partos vaginales y $> 80 \times 10^9$/L en el caso de cesárea o de anestesia epidural[4].

Opciones terapéuticas: periodo antenatal

Aunque en líneas generales el tratamiento es similar al utilizado en las mujeres no embarazadas, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones. Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento, pero la dosis habitual de 1 mg/kg/día, utilizada en otros pacientes con PTI, tiene múltiples efectos adversos, que se intensifican durante el embarazo, tales como diabetes gestacional, hipertensión arterial (HTA), sobrepeso y aceleración de la pérdida ósea. Además, en algunos estudios se ha observado asociación entre la utilización de corticosteroides en el primer trimestre con alteraciones fetales, como hendiduras orofaciales. Por todo ello, podría considerarse iniciar el tratamiento con dosis de prednisona de 10-20 mg/día, ajustando la dosis posteriormente hasta alcanzar la mínima necesaria para mantener un recuento plaquetario hemostáticamente eficaz. Si los glucocorticoides son ineficaces, producen efectos adversos significativos o si se requiere un incremento rápido de la cifra de plaquetas, debe considerarse la administración intravenosa (i.v.) de inmunoglobulinas (Ig).

En situaciones excepcionales y en caso de refractariedad al tratamiento, otra posible opción puede ser la esplenectomía, que debe practicarse en el segundo trimestre del embarazo y mediante laparoscopia. En la *Tabla 3* se resumen las posibles opciones terapéuticas.

Otros agentes citotóxicos e inmunodepresores, como el danazol, el micofenolato y los alcaloides de la vinca son potencialmente teratógenos y no deben usarse en el embarazo. La azatioprina y la ciclosporina son posibles excepciones, ya que se han utilizado con seguridad en algunas mujeres embarazadas sometidas a trasplante renal y en pacientes con lupus y colitis ulcerosa. Sin embargo, estos agentes solo deben indicarse en casos graves y preferentemente en el tercer trimestre del embarazo.

TABLA 3. Tratamiento de la PTI durante el embarazo

Indicaciones para iniciar el tratamiento	• Diátesis hemorrágica • Pacientes asintomáticas: – Primer y segundo trimestres: plaquetas < 20 × 10^9/L – Tercer trimestre: < 30 × 10^9/L – Previo a procedimientos invasivos
Parto Plaquetas: recuentos seguros	• Vaginal: ≥ 30-50 × 10^9/L • Cesárea: ≥ 50 × 10^9/L • Anestesia epidural: ≥ 70 × 10^9/L
Glucocorticoides: Primera línea de tratamiento	• Primer y segundo trimestres: – Dosis inicial: 20-30 mg/día – Ajustes posteriores: dosis mínima necesaria
Inmunoglobulinas intravenosas (i.v.): Primera línea de tratamiento	• Preferentemente en el tercer trimestre • Hemorragia aguda grave: – 2-5 g/kg en 2-5 días – Efecto transitorio: repetir tratamiento
Inmunoglobulinas (Ig) i.v.: Segunda línea de tratamiento	• Fallo a glucocorticoides < 10 × 10^9/L • Fallo a glucocorticoides y hemorragia: 10-30 × 10^9/L
Glucocorticoides + Ig	Fallo a la monoterapia: • Metilprednisolona 1 g e Ig 1-2 g/kg
Esplenectomía	Segundo trimestre: • Si es absolutamente necesario • Laparoscopia • Vacunación habitual
TPO-RA o rituximab	Situaciones graves sin otras opciones terapéuticas

TPO-RA: agonistas del receptor de la trombopoyetina

No se sabe que el rituximab sea teratogénico, pero se ha asociado con linfopenia prolongada de células B y la necesidad de retrasar la vacunación en neonatos expuestos en el útero; por lo tanto, cuando es clínicamente apropiado, el rituximab generalmente debe evitar ser empleado al menos 6 meses antes de planificar la concepción. Su uso en mujeres embarazadas debe restringirse a casos muy graves, conociendo que puede asociarse a infecciones e inmunosupresión neonatal. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) pueden considerarse en circunstancias excepcionales, idealmente solo en el tercer trimestre cerca del parto, aunque la tolerabilidad y los efectos tóxicos en el feto no se han evaluado rigurosamente. Hasta el momento, aunque no ha sido publicado, más de 25 mujeres han sido tratadas con romiplostim durante el embarazo sin efectos adversos. No obstante, los TPO-RA no se recomiendan excepto en casos muy graves; si se usan, se puede preferir romiplostim debido a que carece de toxicidad hepática y efecto quelante de hierro. La trombopoyetina recombinante humana (rhTPO), solo disponible en China, ha sido empleada en 2 mujeres embarazadas que no respondieron a los esteroides sin demostrarse efectos adversos en el feto[5].

Consideraciones maternofetales durante el parto

En la *Tabla 3* se recogen las cifras de plaquetas que se consideran seguras durante el parto, aunque tales valores siguen siendo motivo de controversia.

No hay datos que demuestren que la cesárea es más segura para el feto que el parto vaginal no complicado (habitualmente más seguro para la madre). Por tanto, la indicación de la cesárea debe basarse únicamente en criterios obstétricos. En la mayoría de los estudios disponibles no se ha observado correlación entre los recuentos plaquetarios o la clínica hemorrágica de la madre y el desarrollo de trombocitopenia neonatal. Ante la imposibilidad de predecir la trombocitopenia en el recién nacido, deben evitarse procedimientos invasivos, tales como la obtención de muestras de sangre del cuero cabelludo del feto durante el parto o del cordón umbilical mediante cordocentesis, que incrementa el riesgo de HIC y conlleva una mortalidad del 1-2%. Deben evitarse también los partos instrumentados con ventosa y fórceps. Los mayores descensos en la cifra de plaquetas en el niño se observan a las 48 horas de vida y tienden a estabilizarse a los 7 días. Se recomienda un recuento de plaquetas de una muestra de cordón posnatal y, si es bajo (menor de 100×10^9/L), debe repetirse diariamente.

El riesgo de HIC en recién nacidos con recuentos de plaquetas < 30 × 10^9/L se estima en < 1%, pero dadas las implicaciones significativas de tal evento, se debe administrar Ig i.v. para aumentar el recuento de plaquetas. Si el recuento de plaquetas es < 50 × 10^9/L hay que hacer una ecografía craneal y, en el caso de hemorragia, administrar Ig i.v. y esteroides (mínima dosis y tiempo limitado) con el objetivo de alcanzar cifras 100 × 10^9/L. Las mujeres esplenectomizadas y especialmente las madres con recién nacidos trombocitopénicos previos tienen una gran probabilidad de tener un recién nacido trombocitopénico. Aunque en principio no se contraindica la lactancia materna, si persiste la trombocitopenia en el recién nacido se debe aconsejar abandonar esta.

Asesoramiento para mujeres con PTI o que desarrollan PTI en el embarazo

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil con PTI que la PTI casi nunca sea una contraindicación para el embarazo. Idealmente, el tratamiento de mujeres con PTI que desean quedar embarazadas debe ser realizado conjuntamente por un obstetra con experiencia en embarazos de alto riesgo y un hematólogo con conocimientos en PTI. Según la experiencia de los autores, las complicaciones hemorrágicas graves antes y después del parto son extremadamente raras. No obstante, mujeres que previamente han dado a luz a un niño con trombocitopenia deben ser asesoradas de la alta probabilidad de que esto se repita en futuros embarazos.

Puntos relevantes

1. La trombocitopenia gestacional es una alteración benigna y la causa más frecuente de trombocitopenia en la gestación.

2. En embarazadas con recuentos plaquetarios inferiores a 70-80 × 10^9/L, deben considerarse otras posibles causas de trombocitopenia: la realización de algunas pruebas adicionales, como el control de la tensión arterial, un estudio de la coagulación, análisis de función hepática, determinación de anticuerpos antifosfolípidos o proteínas en orina pueden ser de gran utilidad de cara al diagnóstico diferencial.

3. La incidencia de trombocitopenia neonatal y las complicaciones hemorrágicas son bajas y no se correlacionan con los recuentos plaquetarios maternos.

4. Las mujeres con cifras de plaquetas >20-30 × 10^9/L no requieren tratamiento de forma sistemática.

5. La primera línea de tratamiento en el embarazo son los glucocorticoides y las Ig. En el embarazo se inicia el tratamiento con dosis de glucocorticoides inferiores a las habituales para evitar la toxicidad.

6. Las Ig, por inducir una rápida respuesta, son de elección en las hemorragias graves o antes de la práctica de procedimientos invasivos. La esplenectomía debe efectuarse solo en situaciones graves, al igual que la administración de rituximab o de TPO-RA. Otros agentes inmunosupresores diferentes a azatioprina o ciclosporina deben evitarse durante el embarazo por su posible teratogenicidad y por no tener aprobada esta indicación en la ficha técnica.

7. La cifra de plaquetas recomendada en partos vaginales debe ser $>50 \times 10^9$/L y en la cesárea o anestesia epidural $>80 \times 10^9$/L. La indicación de cesárea debe basarse únicamente en criterios obstétricos.

8. Deben evitarse los procedimientos invasivos, tales como la obtención de muestras de sangre del cuero cabelludo, la cordocentesis y los partos instrumentados.

9. Tras el parto se recomienda un recuento de plaquetas de una muestra de cordón posnatal y, si es bajo (menor de 100×10^9/L), debe repetirse diariamente.

10. Si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9$/L, hay que hacer una ecografía craneal y, en el caso de hemorragia, administrar Ig i.v. y esteroides (mínima dosis y tiempo limitado) con el objetivo de alcanzar cifras 100×10^9/L.

11. En los neonatos con clínica hemorrágica o cifras de plaquetas $<30 \times 10^9$/L la administración de una única dosis de Ig i.v. produce una rápida respuesta.

12. Aunque en principio no se contraindica la lactancia materna, si persiste la trombocitopenia en el recién nacido se debe aconsejar abandonar esta.

13. Mujeres que previamente han dado a luz a un niño con trombocitopenia deben ser asesoradas acerca de la alta probabilidad de que esto se repita en futuros embarazos.

Bibliografía

1 / **Eslick R, McLintock C.** Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. Platelets. 2019:1-7.

2 / **Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG.** A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2003;102(13):4306-11.

3 / **González-López TJ, Olivera P, Jarque I, Sánchez González B, Bernat S, Bolaños E, et al.** Effect of Pregnancy on the Course of ITP Pregnant Women and their Offspring. Results of a Spanish Case-Series of 230 Primary ITP Pregnancies. ISTH Congress; 2017.

4 / **Cines DB, Levine LD.** Thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2017;130(21):2271-7.

5 / **Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R, et al.** A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2017;130(9):1097-103.

Capítulo 11
Situaciones especiales

El manejo del paciente diagnosticado de PTI que asocia comorbilidades es complejo. Muy pocas guías clínicas hacen referencia a esta situación clínica, a pesar de que alrededor de un 30% de los pacientes diagnosticados de PTI son mayores de 60 años y casi dos tercios de ellos asocian comorbilidades[1]. La presencia de enfermedades asociadas junto con la edad avanzada hacen que sea más difícil el diagnóstico y el tratamiento de la PTI, ya que en el diagnóstico diferencial hay que valorar un síndrome mielodisplásico (SMD) o como evento adverso producido por fármacos utilizados para el control de otras enfermedades asociadas. En cuanto al tratamiento, la tasa de respuesta es inferior y los efectos adversos son más frecuentes[1].

En una revisión realizada en varios centros del Reino Unido con un seguimiento de más de 14 años, se detectó que las entidades más frecuentemente asociadas a PTI eran hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, neuropsiquiátricas, neumonía, anemia, cataratas y síndromes linfoproliferativos, siendo estos últimos 3 veces más frecuentes que en la población sana[2]. Las enfermedades que aparecen antes o en el momento del diagnóstico de PTI comparten probablemente el mismo mecanismo etiopatogénico, mientras que otras que aparecen posteriormente suelen ser consecuencia de los efectos secundarios de los fármacos utilizados para tratarla.

Como recomendación general, en pacientes con PTI mayores de 60 años, en los que se ha demostrado un mayor riesgo de sangrado, deberíamos intentar mantener un recuento de plaquetas superior a 30×10^9/L. En aquellos con fenotipo hemorrágico y riesgo de sangrado conferido tanto por las comorbilidades (hipertensión arterial –HTA–, insuficiencia renal, gastritis crónica o ulcus) como por los tratamientos (antiagregante o anticoagulación oral), los recuentos de plaquetas deberían mantenerse por encima de 30 o de 50×10^9/L, dependiendo de dicho riesgo de sangrado. En estos casos, las alternativas terapéuticas deberían evaluarse cuidadosamente teniendo en cuenta que, aunque la eficacia puede ser semejante a la que tienen en pacientes jóvenes y sin comorbilidad asociada, los efectos adversos suelen ser más frecuentes y más graves.

En primera línea, los corticoides son el tratamiento de elección. Se recomiendan pautas lo más cortas posibles (inferiores a 4 semanas) con una estrecha monitorización de la tensión arterial y de la glucemia. Otros tratamientos utilizados en primera línea como las inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) pueden asociar mayor riesgo de

trombosis (relacionada con la hiperviscosidad), sobrecarga de volumen, edema agudo de pulmón o fracaso renal (fundamentalmente las Ig i.v. que contienen sucrosa). En esta última situación, se recomienda la administración de Ig i.v. a una dosis de 0,4-0,5 g/kg/día seguida de hidratación abundante pre- y postinfusión, y monitorización estrecha de la función renal. Aun así, las Ig i.v., asociadas a un ciclo corto de corticoides utilizados para mantener una respuesta prolongada, deberían ser el tratamiento de elección en situaciones de urgencia en pacientes de riesgo hemorrágico alto.

Otros tratamientos de segunda línea como la esplenectomía tienen más complicaciones (hemorragias, trombosis e infecciones) en pacientes de mayor edad o que asocian enfermedades crónicas, por lo que su indicación en esta población debería ser cuidadosamente evaluada.

En cuanto a los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), los datos de la vida real demuestran su eficacia y seguridad, aunque los ensayos clínicos excluyeron los pacientes con comorbilidades y producen más eventos adversos como astenia, artralgias, estreñimiento y cataratas que en otros grupos de edad. Se debería tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo para la trombosis, aunque una trombosis previa no contraindica el uso de TPO-RA, siempre y cuando podamos mantener las plaquetas por encima de 50×10^9/L para realizar una anticoagulación o antiagregación adecuadas.

Anticoagulación y antiagregación

La seguridad y la eficacia del tratamiento antitrombótico en pacientes con PTI son complejas y no están definidas, dado que no existen estudios clínicos específicos. No obstante, se acepta universalmente la anticoagulación a dosis plenas con recuentos plaquetarios superiores a 50×10^9/L[3] *(Figura 1)*. En estudios retrospectivos, tanto la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como los antagonistas de la vitamina K (AVK) han mostrado perfiles de seguridad y eficacia aceptables en pacientes con recuentos de plaquetas en torno a $50\text{-}100 \times 10^9$/L. Los estudios pivotales de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en fibrilación auricular no valvular y enfermedad tromboembólica venosa excluyeron pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a $90\text{-}100 \times 10^9$/L. No obstante, series retrospectivas de pacientes con plaquetas en torno

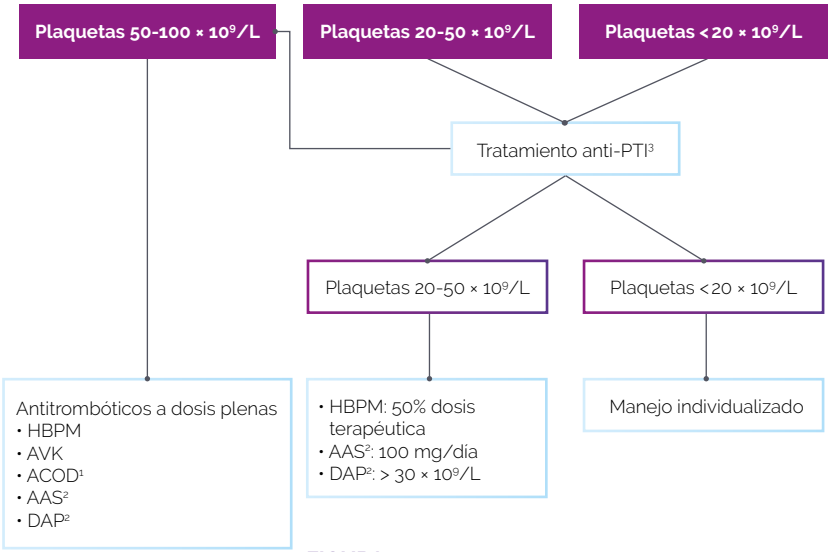


FIGURA 1.
PTI / Trombocitopenia / Anticoagulación / Antiagregación

[1] Los estudios pivotales de anticoagulantes orales directos (ACOD) en fibrilación auricular no valvular y enfermedad tromboembólica venosa excluyeron pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a 90-100 × 10^9/L. Uso de ACOD con precaución entre 50-100 × 10^9/L.
[2] La Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiológicas, en el síndrome coronario agudo (SCA) y en la intervención coronaria percutánea (ICP), propone un umbral mínimo de plaquetas de 10 × 10^3/L para el tratamiento con AAS a 100 mg/día y de 30 × 10^9/L para el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (DAP).
[3] Según el perfil hemorrágico y antecedentes, hay que valorar el tratamiento que sea más eficiente frente a la PTI. Si el paciente ya está recibiendo tratamiento frente a la PTI, será necesario buscar una alternativa terapéutica.

a 50-100 × 10^9/L muestran una equivalencia entre ACOD y AVK en eficacia y una tendencia a mejores perfiles de seguridad con los ACOD[(4)]. Con respecto al tratamiento antiagregante plaquetario y la trombocitopenia, de nuevo, no existe evidencia para apoyar o refutar la idoneidad de unos determinados umbrales terapéuticos. La Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares propuso la administración de ácido acetilsalicílico con recuentos de plaquetas superiores a 10 × 10^9/L en pacientes con

síndrome coronario agudo (SCA) e intervención coronaria percutánea (ICP), y reservó la doble antiagregación plaquetaria (DAP) para recuentos superiores a 30 x 10^9/L[5].

En caso de trombosis durante el tratamiento con TPO-RA, la evolución de la trombosis parece ser independiente del manejo de TPO-RA en el transcurso del episodio[6]. Por lo tanto, el TPO-RA puede mantenerse si la situación de la PTI lo justifica.

Respecto a la anticoagulación, aunque sin evidencia clara, en general con un recuento plaquetario superior a 50 × 10^9/L se administra anticoagulación a dosis plenas[7]. Si el recuento de plaquetas se mantiene entre 20 y 50 × 10^9/L, puede recomendarse una reducción del 50% de la dosis de heparina. Con plaquetas inferiores a 20 × 10^9/L y ausencia de respuesta al tratamiento anti-PTI, el abordaje debe individualizarse.

La duración del tratamiento antitrombótico debe ser una decisión individualizada y dependerá del tipo de trombosis y el riesgo de recurrencia. Si la PTI está controlada y el riesgo hemorrágico es bajo, el tratamiento antitrombótico indefinido, si se precisa, sería posible.

Trombosis

Diferentes registros refieren que los pacientes con PTI tienen el doble de riesgo de sufrir eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos[8,9]. Este perfil procoagulante se debe a una mayor generación de trombina por la presencia de una mayor concentración de micropartículas procedentes de las plaquetas, un aumento de la resistencia a la proteína C y de los niveles plasmáticos de E-selectina y de PAI-1, y una mayor generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET)[10-12]. Además, la mayor parte de los tratamientos para PTI pueden aumentar este riesgo trombótico. En el caso de la esplenectomía, aunque el riesgo de tromboembolismo en el postoperatorio inmediato puede reducirse con la tromboprofilaxis, diversos estudios muestran que pacientes sometidos a esplenectomía duplican o cuadriplican el riesgo de tromboembolismo comparados con pacientes no esplenectomizados.

En lo que a los TPO-RA se refiere, el aumento del riesgo trombótico se debe a su capacidad para formar un coágulo más resistente a la fibrinólisis. En estos pacientes se ha

detectado, por un lado, que las plaquetas presentan más signos de apoptosis con una mayor exposición de fosfatidilserina y, por lo tanto, una mayor superficie de unión al complejo protrombinasa[13]; y, por otro, a la exposición de P-selectina en la superficie de las plaquetas en condiciones basales y al aumento de los niveles plasmáticos de PAI-1 y de P-selectina[13]. Desde el punto de vista biológico, la presencia de anticuerpos antinucleares tiene una fuerte asociación con el desarrollo de complicaciones trombóticas[14] y datos que deben ser confirmados en estudios más amplios indicarían que, desde el punto de vista clínico, un parámetro que se asocia a estas complicaciones en enfermos jóvenes es la esplenectomía y, en mayores de 65 años, los antecedentes neoplásicos[15].

Este riesgo trombótico es mayor cuando el recuento de plaquetas sube rápidamente tras la administración de un tratamiento o en pacientes mayores o diagnosticados de síndrome antifosfolípido o anticoagulante lúpico. Dado que la PTI no previene la trombosis, se recomienda informar adecuadamente a los pacientes de los síntomas sugestivos de un posible episodio trombótico[16]. Asimismo, antes de elegir una opción terapéutica deberíamos evaluar adecuadamente los pacientes con factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, HTA y dislipemia.

Puntos relevantes

1. Existe un riesgo tanto de tromboembolismo venoso como de trombosis arterial en pacientes con PTI.
2. Es importante mejorar los factores de riesgo personales modificables para la trombosis, especialmente en pacientes mayores de 60 años.
3. La esplenectomía aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso.
4. Los TPO-RA aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y trombosis arterial en pacientes con PTI.
5. Para los pacientes que necesitan un tratamiento antiplaquetario y/o anticoagulante crónico, el umbral de un recuento seguro de plaquetas debe ser >30-50 × 10^9/L y estos tratamientos deben reiniciarse rápidamente cuando se alcanza este nivel de plaquetas.

Bibliografía

1 / **Feudjo-Tepie MA, Le Roux G, Beach KJ, Bennett D, Robinson NJ.** Comorbidities of idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based study. Adv Hematol. 2009;2009:963506.

2 / **Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al.** Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica. 2010;95(7):1167-75.

3 / **Mingot-Castellano ME, Álvarez Román MT, Fernández Fuertes LF, González-López TJ, Guinea de Castro JM, Jarque I, et al.** Management of Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Clinical Practice: a Consensus Approach of the Spanish ITP Expert Group. Adv Hematol. 2019;2019:4621416.

4 / **Wang CL, Wu VC, Lee CH, Kuo CF, Chen YL, Chu PH, et al.** Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis. 2019;47(4):512-9.

5 / **Iliescu C, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, et al.** SCAI expert consensus statement: evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologıa Intervencionista). Catheter Cardiovasc Interv 2016;87(05):895-9.

6 / **Le Guenno G, Guieze R, Audia S, Khellaf M, Michel M, Bonnotte B, et al.** Characteristics, risk factors and management of venous thromboembolism in immune thrombocytopenia: a retrospective multicentre study. Intern Med J. 2019;49(9):1154-62.

7 / **Weber E, Moulis G, Mahevas M, Guy C, Lioger B, Durieu I, et al.** [Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study]. Rev Med Interne. 2017;38(3):167-75.

8 / **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017;1(24):2280.

9 / **Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AO, Norgaard M, Zhao S, et al.** Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Br J Haematol. 2011;152(3):360-2.

10 / **Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De Los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al.** Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? Platelets. 2019:1-7.

11 / **Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, Jiménez-Yuste V, Martín-Salcés M, Arias-Salgado EG, Rivas Pollmar MI, et al.** Procoagulant profile in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2016;175(5):925-34.

12 / **Garabet L, Henriksson CE, Lozano ML, Ghanima W, Bussel J, Brodin E, et al.** Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists. Thromb Res. 2019;185:119-24.

13 / **Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salcés M, Rivas Pollmar MI, et al.** Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. Thromb Haemost. 2019;119(4):645-59.

14 / **Hollenhorst MA, Al-Samkari H, Kuter DJ.** Markers of autoimmunity in immune thrombocytopenia: prevalence and prognostic significance. Blood Adv. 2019;3(22):3515-21.

15 / **Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Álvarez RM, González-López TJ, et al.** Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. Sci Rep. 2019;9(1):16680.

16 / **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.

Capítulo 12
Otras trombocitopenias inmunes

Generalidades

La trombocitopenia inmune secundaria puede definirse como cualquier forma de trombocitopenia de mecanismo inmune de causa conocida. Con respecto al global de las trombocitopenias inmunes, la frecuencia de trombocitopenia inmune (PTI) secundaria se estima entre el 8,7 y el 20%[1]. Comparada con la PTI primaria, la edad de aparición es mayor, no existe predominio en mujeres y las tasas de sangrado al diagnóstico son similares[2].

En la patogenia de la PTI secundaria están implicadas la inmunidad humoral y celular, con producción de autoanticuerpos frente a glucoproteínas de membrana plaquetarias y anormalidades en la inmunidad celular que alteran la tolerancia inmune[1]. Podemos diferenciar 3 grupos en función de dónde se localice el defecto de la autoinmunidad. Cuanto más central sea el fallo, más líneas celulares podrán estar afectadas (serie roja, serie mieloide), con potencial desarrollo de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y/o neutropenia autoinmune asociadas y peor será la respuesta terapéutica *(Tabla 1)*[3].

Trombopenias inmunes por defecto central

Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) es un desorden en el sistema inmune debido a un fallo en la apoptosis linfocitaria FAS-dependiente (B y T) con desarrollo ulterior de un trastorno de la homeostasis linfocitaria[4].

El ALPS se caracteriza por un cuadro de autoinmunidad desencadenado por una linfoproliferación crónica (>6 meses), no maligna, con adenopatías y esplenomegalia asociadas y con citopenias que pueden afectar a las 3 series hematopoyéticas (anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia autoinmune). Conlleva un riesgo elevado de linfoma y otros tumores. La mayoría de los pacientes con ALPS albergan mutaciones de la línea germinal heterocigotas en el gen FAS, gen miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) Fas (CD 95, Apo-1) que se heredan de forma autosómica dominante. Las mutaciones somáticas de FAS son la segunda etiología genética más común de ALPS.

TABLA 1. Clasificación de la trombopenia inmune (PTI) secundaria[3]

Defecto de autoinmunidad	Patologías	% sobre global
Central	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	1%
	Lupus eritematoso sistémico	5%
	Síndrome de Evans	2%
	Síndrome antifosfolípido primario	2%
Diferenciación	Inmunodeficiencia común variable	1%
	Síndromes linfoproliferativos/leucemia linfática crónica	2%
	Trombocitopenia inmune postrasplante	1%
Respuesta inmune periférica	Viriasis	
	Infecciones sistémicas, citomegalovirus, virus varicela-zóster	2%
	Virus de la inmunodeficiencia humana	1%
	Virus de la hepatitis C	2%
	Posvacunal	1%
	H. pylori	1%
	Fármacos	

Tiene penetrancia variable, con una mediana de edad de la primera presentación de 24 meses. Se produce una alteración del sistema inmune con mayor tendencia a las infecciones y la autoinmunidad, presente en un 20% de los casos. Los anticuerpos anti-anticardiolipina y una prueba de Coombs directo se observan con una frecuencia de más del 50% de los pacientes y los anticuerpos antiplaquetarios, antineutrófilos, antinucleares y el factor reumatoide son comúnmente positivos.

Los criterios diagnósticos revisados son la linfoproliferación crónica no maligna ni infecciosa, expresada como linfadenopatías y/o esplenomegalia durante más de 6 meses y elevación en sangre periférica de linfocitos T doble negativo (fenotipo $CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^-$, $TCR\alpha/\beta^+$) igual o mayor del 1,5% del total de los linfocitos o del 2,5% de los linfocitos $CD3^+$, junto con la elevación de ciertas citocinas, hallazgos inmunohistoquímicos y los antecedentes familiares.

La sospecha diagnóstica se basa en la aparición de citopenias o enfermedad con linfoproliferación y/o enfermedad grave. Los ALPS probables y definitivos deben tratarse de la misma manera en la clínica[4] *(Tabla 2)*. El uso de rituximab debe evitarse o reservarse para aquellos pacientes en los que fallan el resto de las terapias, debido a que un porcentaje de pacientes con ALPS puede desarrollar inmunodeficiencia variable común y se ha descrito que el uso de anti-CD20 puede incrementar el riesgo. La esplenectomía no está recomendada debido al alto riesgo de sepsis, a pesar de una vacunación y una profilaxis antibiótica correctas.

Trombocitopenia inmune en conectivopatías

La trombocitopenia es una manifestación frecuente en varias conectivopatías, constituyendo un criterio diagnóstico en algunas de ellas. La forma más frecuente de trombocitopenia en la patología del tejido conectivo es la inmune, pero también se produce por otras causas: fármacos, infecciones, microangiopatías trombóticas, síndrome hemofagocítico o causa central.

En el caso del **lupus eritematoso sistémico** (LES), la trombocitopenia es muy frecuente (10-40% de los casos) y es un criterio diagnóstico de la entidad (también lo

TABLA 2. Tratamiento del síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) asociado a citopenias crónicas refractarias

Tratamiento inicial	Prednisona oral (1-2 mg/kg/día). Tras 1 semana, iniciar descenso lento durante 8-12 semanas ± inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) a dosis habituales
Respuesta inicial con reaparición de citopenias tras descenso de corticoides	Aumentar corticoides: 1-2 mg/kg/día + micofenolato de mofetilo (600 mg/m²/12 h). Descender corticoides de nuevo en 8-12 semanas y mantener micofenolato de forma prolongada
Respuesta parcial a micofenolato con reaparición ocasional de citopenias	Valorar ciclos cortos de corticoides orales entre 1-5 mg/kg/día (5 días) en función de la gravedad de las citopenias. No suspender micofenolato
No respuesta a la pauta anterior; linfoproliferación	Considerar sirolimús (rapamicina), dosis de carga de 3 mg/m² y, posteriormente, 2,5 mg/m²/día (dosis máxima: 4 mg). Los niveles deben mantenerse entre 5 y 15 ng/mL
No respuesta	Valorar rituximab o esplenectomía, si el hiperesplenismo contribuye de forma importante a las citopenias

son otras manifestaciones hematológicas como la anemia hemolítica, la leucopenia y la linfopenia). La etiología más frecuente es la inmune (frecuencia: 7-30%). La trombocitopenia puede ocurrir de forma aguda, como parte de un brote de la enfermedad, encontrándose una cifra baja de plaquetas y manifestaciones hemorrágicas graves; en este caso, la respuesta a corticosteroides suele ser buena. También puede superponerse de forma crónica al trastorno independientemente de su actividad (en este caso, se trata de trombocitopenias leves o moderadas con baja respuesta a corticoides). Es muy frecuente (3-16% de los pacientes) que se realice el diagnóstico de PTI previo al del LES (hasta 10 años antes)[5]. El tratamiento debe administrarse en caso de cifra de plaquetas inferior a 20×10^9/L o clínica hemorrágica. Se recomienda una primera línea igual que en la PTI (inmunoglobulinas intravenosas –Ig i.v.– y/o corticosteroides) y en segunda línea rituximab. Se han utilizado también numerosos fármacos inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida). Hay que tener precaución en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con la esplenectomía y con los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), debido al elevado riesgo trombótico en estos casos[6].

El **síndrome antifosfolípido** (SAF) se considera la forma de trombofilia adquirida más frecuente. Existen formas secundarias asociadas a LES u otras conectivopatías, infecciones o tumores, y una forma primaria (idiopática). Sus criterios diagnósticos incluyen la demostración en el suero del paciente de AAF o anticoagulante lúpico y la presencia de trombosis venosas o arteriales, o complicaciones vasculares de la gestación. Sin embargo, este síndrome presenta con mucha frecuencia otras manifestaciones clínicas que no son tenidas en cuenta en el diagnóstico, entre las que se incluye la trombocitopenia. En la práctica clínica también encontramos con frecuencia pacientes con trombocitopenia y AAF que no cumplen criterios clínicos de SAF. Se ha estimado una frecuencia de presentación de trombocitopenia entre un 20 y un 53%, y parece que esta es más común en los casos secundarios a LES[7]. Suele tratarse de una trombocitopenia leve o moderada, sin manifestaciones hemorrágicas. La presencia de trombocitopenia no parece proteger frente al riesgo trombótico aumentado que presentan los pacientes con SAF. El tratamiento se realiza igual que en la trombocitopenia inmune secundaria a LES.

El **síndrome de Evans** se caracteriza por el desarrollo simultáneo o secuencial de AHAI y trombocitopenia inmune con o sin neutropenia inmune (solo el 15% de todos los casos presentan las 3 citopenias). Puede ser primario o secundario a conectivopatías,

síndromes linfoproliferativos (SLP), ALPS, inmunodeficiencias o infecciones, entre otros. Se produce en todos los grupos de edad, siendo el primario más frecuente en niños. Se han identificado numerosas alteraciones genéticas que justifican los casos primarios, previamente considerados idiopáticos[8]. Entre los casos secundarios (más frecuentes en adultos) se observa un predominio en mujeres en la quinta década de la vida. El diagnóstico diferencial es amplio y generalmente es de exclusión. El diagnóstico de la AHAI puede realizarse en la mayoría de los laboratorios, pero en ocasiones las citopenias no debutan en el mismo momento, lo que lleva a retrasos o errores diagnósticos. El tratamiento de primera línea se basa en corticosteroides. Con frecuencia, la trombocitopenia responde más rápido que la anemia y se hace necesario mantener dosis bajas de esteroides para conseguir un nivel aceptable de hemoglobina. Se han usado también Ig i.v., rituximab, esplenectomía y diversos inmunosupresores.

Trombopenias inmunes por defecto en la diferenciación

Inmunodeficiencia variable común

La inmunodeficiencia variable común (CVID) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente en adultos. Las estimaciones actuales sugieren una prevalencia de aproximadamente 1/25.000 en la población general. La clínica aparece frecuentemente en adultos, pero una historia clínica cuidadosa puede revelar síntomas en algunos pacientes que se remontan a la primera infancia. El trastorno se caracteriza por infecciones recurrentes y/o graves (80%), autoinmunidad (20%), malignidad y trastornos alérgicos.

La CVID es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por niveles bajos de Ig y mayor susceptibilidad a infecciones. Hay un incremento de centroblastos y un descenso de linfocitos B de memoria, lo que indica un fallo en la maduración a este nivel. Además, se asocian defectos de inmunidad celular con defectos de activación de los linfocitos T y disminución del número y la función de los linfocitos Treg. Se ha avanzado notablemente en la identificación de la base genética de este trastorno[9]. El diagnóstico es por exclusión, siguiendo una serie de criterios, basado en la clínica, la hipogammaglobulinemia y una deficiencia profunda de inmunidad humoral y celular[10].

El tratamiento de elección de primera línea para la trombocitopenia es el uso de prednisona a 1 mg/kg durante una duración de al menos 3 semanas con una reducción de dosis posterior y su eventual retirada. Las opciones terapéuticas alternativas podrían incluir Ig i.v. a dosis de 1 g/kg. El uso adicional de Ig i.v. depende de la respuesta clínica a la dosis inicial y también de la necesidad de tratar la hipogammaglobulinemia. Se puede utilizar una combinación de las dos terapias anteriores si se requiere una respuesta rápida. Pueden desarrollar anticuerpos anti-IgA. En refractarios se puede usar rituximab a dosis de 375 mg/m^2/semana durante 4 semanas, con una respuesta del 80%, mantenida < 50%. Rituximab produce hipogammaglobulinemia, por lo que debe asociarse a infusión de Ig i.v. postratamiento con monitorización de los niveles de Ig. La esplenectomía no se recomienda como una opción terapéutica por el riesgo infeccioso.

Síndromes linfoproliferativos

Las citopenias inmunes son un fenómeno frecuente en los SLP. La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el SLP que con más frecuencia asocia trombocitopenia inmune (hasta un 5%). Además, en pacientes ancianos diagnosticados de PTI con frecuencia se encuentran clones de linfocitos CD19/CD5 positivos clínicamente no significativos. La respuesta a corticoides e Ig i.v. es menor que en la PTI primaria. Suelen tener buena respuesta a rituximab. En casos refractarios se usan TPO-RA, esplenectomía o incluso hay que tratar la LLC en ausencia de otros criterios de tratamiento para controlar la trombocitopenia en casos graves y multirrefractarios.

El linfoma de Hodgkin asocia PTI en el 0,2-1%. Suele tener buena respuesta al tratamiento del SLP. Los linfomas no Hodgkin la presentan en el 0,76% de los casos y, con frecuencia, el diagnóstico de PTI precede al del linfoma[1].

Trombocitopenia inmune postrasplante hematopoyético

Las citopenias inmunes postrasplante hematopoyético se deben a la desregulación inmune tras la reconstitución de las células del donante; pueden afectar a todas las series y su incidencia es variable (1,5-22%); la mediana de aparición va de 66 días a

40,2 meses tras trasplante. Es más frecuente en trasplantados de <3 meses de edad que reciben un donante de cordón umbilical *(Tabla 3)*.

A menudo son resistentes a primeras líneas, debiendo seguirse un algoritmo terapéutico, que puede incluir Ig i.v., metilprednisolona, rituximab u otros agentes como bortezomib, micofenolato de mofetilo o sirolimús. No obstante, cada vez se tiende más a la inclusión de TPO-RA en el manejo de estos pacientes. En gran medida esto se debe a los resultados del mayor registro de estos pacientes tratados con esta aproximación, que muestra tasas de respuesta superiores al 70%, con posibilidad de discontinuar estos agentes en el 80% de los casos manteniendo las respuestas[11].

Trombocitopenias inmunes por defecto en la respuesta inmune periférica

Trombocitopenia inmune asociada a infecciones

Diversas infecciones virales predominantemente infantiles pueden desencadenar una trombocitopenia inmune. Se ha a asociado a diversos patógenos: citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela zóster, zika y otros.

TABLA 3. Estudio y tratamiento de trombopenia post-TPH

Clínica	Evaluación	Tratamiento
Disminución inexplicable en recuento de plaquetas en ≥ 33% después del injerto de plaquetas	Estudio de anticuerpos antiplaqueta (anti-HLA y anti-glicoproteínas)	Trasfusión de plaquetas Ag o HLA compatibles
	Estudio de rendimiento plaquetar tras trasfusión (10-60 minutos)	Tratamiento de citopenias inmune
No injerto plaquetario en día + 60	Estudio de médula ósea y quimerismo	Megacariocitos bajos y quimerismo esperado → considerar agonistas TPO
		Megacariocitos bajos y quimerismo bajo → fallo injerto
		Megacariocitos normales → terapia de citopenias inmune

Suele ser el mecanismo de la PTI aguda de la infancia. Generalmente, es un proceso autolimitado que no requiere tratamiento pero, si lo necesitase, debería actuarse siguiendo el esquema de una PTI de reciente diagnóstico, teniendo en cuenta que los corticoides pueden facilitar la replicación viral, por lo que estaría más indicado el uso de Ig i.v. No está probada la efectividad dela terapia antiviral para acelerar la resolución, salvo que la clínica infecciosa lo requiera.

La trombocitopenia inmune por el virus de la hepatitis C (VHC) puede suceder por desregulación inmune con activación policlonal de linfocitos B. Debe diferenciarse de la trombocitopenia en la infección crónica con disminución de la TPO por megacariocitos infectados y/o hiperesplenismo. El tratamiento con corticoides puede incrementar la replicación viral, siendo más efectivas las Ig i.v., pero lo más importante es controlar la replicación viral con los tratamientos de inhibición de proteasa, polimerasa y proteína NS5A o interferón a. Los análogos de la TPO, en especial avatrombopag, están indicados en la trombocitopenia por infección crónica de VHC.

La trombocitopenia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cuya incidencia aumenta en frecuencia con la gravedad de la enfermedad (1,7% sin criterios de sida, 3,1% con sida biológico sin clínica, 8,7% con sida clínico). Su etiopatogenia combina la destrucción plaquetaria incrementada de causa inmune con la disminución de la producción plaquetaria por megacariocitos infectados. El tratamiento se basa en la terapia antirretroviral de alta actividad, combinada con la clásica de la PTI, preferiblemente sin corticoides y con mejor respuesta a anti-IgD que a Ig i.v. El uso de eltrombopag o romiplostim es seguro y eficaz en el tratamiento hasta que la terapia antirretroviral restituya el sistema inmune.

La PTI también se ha asociado a infección por *Helicobacter pylori* (*véase el capítulo 2*).

Trombocitopenia inmune asociada a fármacos

La trombocitopenia causada por anticuerpos dependientes de fármacos ocurre repentinamente, suele ser grave, a menudo se diagnostica erróneamente y, por lo tanto, se repite con frecuencia. Para documentar medicamentos (y también bebidas, alimentos y suplementos alimenticios) que tienen evidencia clínica definitiva

de causar trombocitopenia mediada por el sistema inmune, aconsejamos que se consulte un sitio web que enumera todos informes de trombocitopenia atribuidos a medicamentos, bebidas, alimentos y suplementos alimenticios con su nivel de evidencia de una asociación causal (https://www.ouhsc.edu/platelets/). Este sitio web también incluye la experiencia del Blood Center of Wisconsin con la identificación de anticuerpos dependientes de fármacos y reactivos con plaquetas en pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por fármacos. Este diagnóstico puede ser biológico o clínico estableciéndose una asociación causal de un fármaco al inducirse una trombocitopenia aguda recurrente con reexposición a medicamentos y/o documentación de anticuerpos reactivos a plaquetas dependientes de medicamentos. Se estima una incidencia de un caso por cada 100.000 habitantes/año, aunque probablemente sea mayor, porque muchos casos se diagnostican erróneamente como PTI. Es producida por anticuerpos que se unen a antígenos específicos en la superficie de las plaquetas únicamente en presencia de la sustancia sensibilizante.

La trombocitopenia suele aparecer en la primera o la segunda semana de la toma del fármaco o, incluso, tras la primera dosis en caso de sensibilización previa. Suele tratarse de una trombocitopenia grave, con cifras de plaquetas inferiores a 20×10^9/L y sangrado asociado. Suele resolverse a partir del segundo día de suspensión del agente causante, con una recuperación completa en una semana. En casos graves, con sangrado asociado, se han usado corticosteroides, Ig i.v. o transfusiones de plaquetas.

Casos especiales

- Trombocitopenia inducida por heparina (TIH): producida por anticuerpos frente al complejo heparina-factor 4 plaquetario, que activan las plaquetas por la vía del receptor FcεRIIa, produciendo agregación plaquetaria y generación de trombina, con la subsecuentes trombocitopenia y trombosis. Se estima una frecuencia de entre el 0,1 y el 5%. Se produce entre 5 y 14 días desde el inicio de la heparina. Asocia con frecuencia fenómenos trombóticos venosos y arteriales. El diagnóstico de sospecha se realiza mediante el uso de algoritmos de probabilidad clínica pretest (incluyen el momento de aparición de la trombocitopenia, la cifra de plaquetas, el desarrollo de trombosis y la exclusión de otras causas) y el de confirmación mediante la realización de un test que demuestre la presencia de anticuerpos antifactor 4 plaquetario. Ante

un diagnóstico de alta sospecha o confirmado, se debe suspender el tratamiento con heparina e instaurar un tratamiento anticoagulante alternativo (fondaparinux, argatrobán o, con menor evidencia, anticoagulantes orales directos –ACOD– una vez estabilizado el cuadro; los dicumarínicos solo se emplearán una vez normalizadas las cifras de plaquetas).

- Trombocitopenia por inhibidores de la GP IIb-IIIa: del 0,1 al 2% de los pacientes que reciben estos fármacos por primera vez pueden desarrollar trombocitopenia y hasta un 12% en la segunda exposición a abciximab. Individuos tratados con eptifibatida pueden sufrir trombosis paradójicas por un mecanismo similar al de la TIH. La trombocitopenia suele ser severa y durar más de una semana tras la administración del fármaco.

- Trombocitopenia posvacunal: se han comunicado casos asociados a diferentes vacunas; la más frecuente ocurre en niños tras la primera dosis de la vacuna triple vírica. Se produce trombocitopenia severa que suele responder a corticoides y/o Ig i.v. Menos del 10% se cronifica. En los individuos que remiten se recomienda continuar con el calendario vacunal completo (puesto que la incidencia de trombocitopenia posvacunal es inferior a la causada por las enfermedades infecciosas que previenen las vacunas), aunque en ocasiones hay que retrasar algunas dosis[1].

Puntos relevantes

1. La trombocitopenia de origen inmune no primaria puede acompañar a un amplio número de situaciones clínicas: enfermedades encuadradas en patología autoinmune, inmunodeficiencias, síndromes linfoproliferativos y en casos de postrasplante hematopoyético.

2. Teniendo en cuenta la asociación entre trombocitopenia inmune y enfermedades infecciosas: VHC, VIH, citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela zóster, Zika y *H. pylori*, se debe descartar la presencia de estos cuadros al establecer el diagnóstico de PTI.

3. También pueden aparecer casos mediados por mecanismo inmune en el periodo posvacunal.

4. Hay trombocitopenias de instauración por un mecanismo inmune asociada a la administración de heparina, tanto no fraccionada como en menor grado en las de bajo peso molecular (trombocitopenia inducida por heparina).

5. También se observan con uso de anticuerpos monoclonales anti GPIIb/IIIa que se utilizan en el área de cardiovascular (abciximab, eptifibatide, tirofiban, etc.).

6. Se ha descrito una amplia relación de fármacos responsables puntualmente de trombocitopenia transitoria por un mecanismo inmune.

Bibliografía

1 / **Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET.** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113(26):6511-21.

2 / **Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L.** Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014;124(22):3308-15.

3 / **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.

4 / **Garrido Colino C.** [Advances in the knowledge and management of autoimmune lymphoproliferative syndrome]. An Pediatr (Barc). 2014;80(2):122 e1-7.

5 / **Velo-Garcia A, Castro SG, Isenberg DA.** The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. J Autoimmun. 2016;74:139-60.

6 / **Hollenhorst MA, Al-Samkari H, Kuter DJ.** Markers of autoimmunity in immune thrombocytopenia: prevalence and prognostic significance. Blood Adv. 2019;3(22):3515-21.

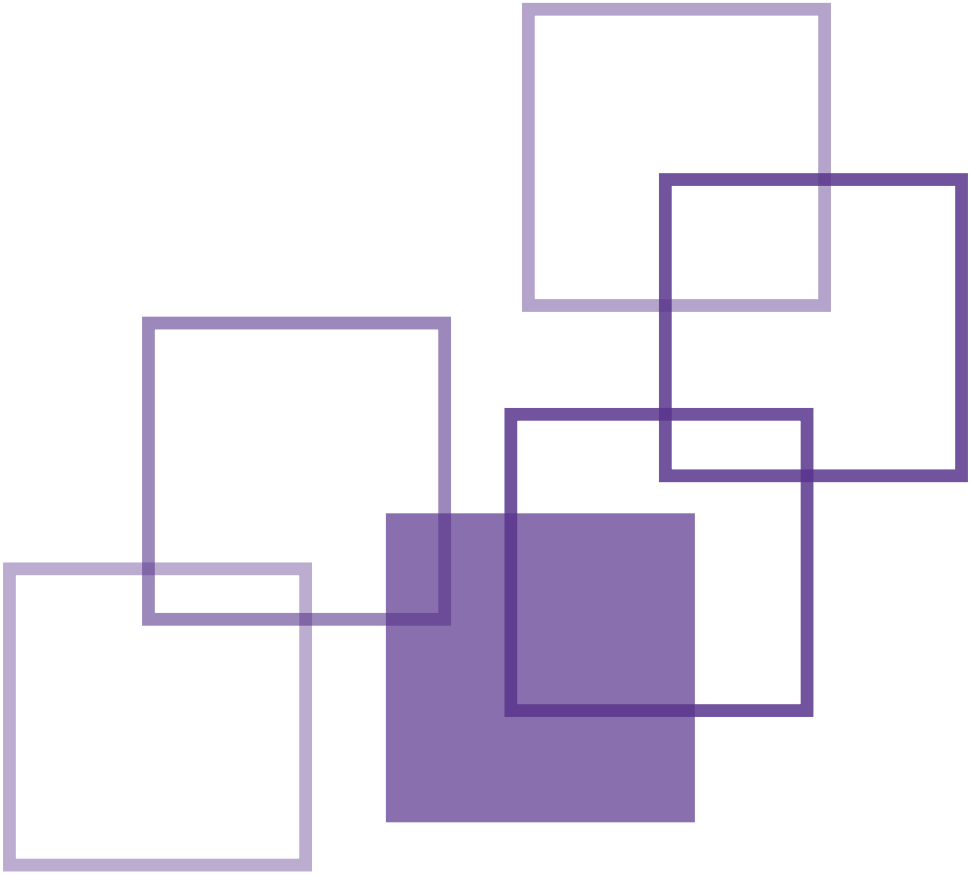
7 / **Artim-Esen B, Diz-Kucukkaya R, Inanc M.** The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(3):14.

8 / **Mantadakis E, Farmaki E.** Natural History, Pathogenesis, and Treatment of Evans Syndrome in Children. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39(6):413-9.

9 / **Cunningham-Rundles C.** Common variable immune deficiency: case studies. Blood. 2019;134(21):1787-95.

10 / **eidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al.** The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1763-70.

11 / **Bento L, Bastida JM, García-Cadenas I, García-Torres E, Rivera D, Bosch-Vilaseca A, et al.** Thrombopoietin Receptor Agonists for Severe Thrombocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Experience of the Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(9):1825-31.



Capítulo 13
Calidad de vida y terapias alternativas

Introducción

Tanto las manifestaciones clínicas como los distintos tratamientos que los pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) reciben inciden en la calidad de vida (CV) de los enfermos. En varios estudios realizados en pacientes con PTI se ha objetivado que la calidad de vida del enfermo se ve mermada de forma similar a los pacientes con cáncer[1]. Esto es particularmente cierto durante la fase inicial de la enfermedad, cuando los síntomas de sangrado siguen siendo frecuentes y cuando los pacientes y sus familiares deben aprender a entender la enfermedad y sus síntomas. Además de la preocupación por la cifra de plaquetas bajas y el posible sangrado, los pacientes con PTI experimentan numerosas otras limitaciones que se pueden perpetuar a lo largo de la evolución de la enfermedad[2] *(Tabla 1)*:

- Síntomas no hemorrágicos asociados a la PTI: fatiga, debilidad, depresión, etc.
- Mayor riesgo de infección asociada a la esplenectomía y a los tratamientos crónicos de la PTI.
- Terapia crónica y en ocasiones de por vida que conlleva la aparición de efectos secundarios (especialmente debido a los esteroides).

TABLA 1. Factores relacionados con la calidad de vida en la PTI

Factores relacionados con la enfermedad	Factores relacionados con el tratamiento
Recuento plaquetario	Administración del tratamiento
Episodios hemorrágicos	Eficacia del tratamiento
Astenia	Efectos psíquicos/físicos del tratamiento
Ingresos/Visitas hospitalarias	Complicaciones infecciosas
Edad	Hiperglucemia
Duración de la PTI (aguda vs. crónica)	Riesgo de tromboembolismo
Limitación de la actividad física	Esplenectomía
Efectos psíquicos (miedo, estigmatización social)	Vía de administración
Riesgo con otras enfermedades	Limitaciones en la dieta
	Coste

- Restricciones específicas de género (riesgo de sangrado durante el embarazo y el parto, riesgo de trombocitopenia en el recién nacido).

- Estigmatización social a partir de hematomas visibles.

- Mayores riesgos de complicaciones al tratar otras enfermedades (mayor riesgo de sangrado por anticoagulación).

- Tiempo dedicado a visitas al médico y al hospital que conlleva una productividad reducida, restricciones en el hogar y limitaciones en los viajes, así como cambios notables en el estilo de vida.

- Relativa complejidad de la preparación del paciente con PTI por parte del equipo médico de cara a intervenciones quirúrgicas que en ocasiones puede demorarlas.

- Costes de la terapia, que incide en los presupuestos hospitalarios y en la economía personal del paciente.

Todos los aspectos anteriores tienen que ser considerados al decidir una terapia en los pacientes con PTI y, por ello, la evaluación de la CV en el paciente con PTI se ha de incorporar a la práctica clínica habitual para realizar una buena praxis médica.

Impacto de las terapias en la calidad de vida

La evaluación del impacto de los tratamientos comunicada por los pacientes es un método crítico a la hora de medir la carga de la enfermedad en los pacientes. Las herramientas de medición de índices de CV describen aquellas áreas más afectadas, incluyendo la salud física (energía, fatiga, dolor y sueño), la salud psicológica (autoestima, concentración e imagen corporal), la independencia (trabajo y actividades de la vida diaria) y las relaciones sociales (actividad sexual y relaciones interpersonales)[3]. En los últimos años, el interés de la evaluación de la CV en los pacientes con PTI ha ido en aumento debido a la introducción de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) dentro del arsenal terapéutico. A partir de los ensayos clínicos con romiplostim y eltrombopag, se comenzó a evaluar sistemáticamente la CV del paciente con

PTI de forma rigurosa. Desde entonces, en la mayor parte de los ensayos clínicos que analizan nuevas estrategias terapéuticas en esta patología, ya se considera el impacto sobre estos parámetros.

Escalas de valoración de la calidad de vida en la PTI

Se han empleado varias escalas para la valoración de la CV en la PTI; las más importantes son las siguientes:

1. Específicas para PTI

- Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)[4], utilizada en los ensayos clínicos en fase III de desarrollo de romiplostim. El cuestionario fue publicado por primera vez en 2007 y está integrado por 44 ítems distribuidos en 11 escalas que evalúan aspectos relacionados con la salud física, psicológicos y emocionales, con la CV en general, con la actividad social, con la salud reproductiva en las mujeres y con la vida laboral. Cada una de las escalas se valora por parte del paciente mediante una escala de Likert (entre 0 y 100; una mayor puntuación representa una mejor percepción subjetiva del estado de salud) y la encuesta se realiza antes del inicio del tratamiento (basal) y a las 4, 12 y 24 semanas del inicio del mismo.

- Kids ITP Tools (KIT)[5] utilizada en estudios de PTI en la población pediátrica o adolescente.

2. No específicas para la PTI

- El cuestionario más utilizado en esta patología ha sido el SF-36 (Short Form 36 Health Survey)[6], empleado en los ensayos *RAISE* y *EXTEND* de desarrollo de eltrombopag. El cuestionario SF-36 incluye 36 ítems que valoran aspectos positivos y negativos relacionados con el estado de salud más un ítem de transición que valora el cambio experimentado durante el curso del último año; estos ítems se distribuyen en 8 dimensiones que valoran también aspectos físicos (función física, rol físico, dolor,

estado general de salud, vitalidad), sociales (rol social) y psicológicos/emocionales (rol emocional, salud mental). Recientemente, se ha publicado la versión 2.0 del cuestionario que mejora la claridad y simplifica las preguntas, e incorpora los componentes físico y mental, que resultan de la suma ponderada de las 8 dimensiones principales, con lo que el número total de las mismas aumenta a 10. La página web del SF-36 (*http://www.sf-36.org*) ofrece información detallada y periódicamente actualizada sobre el cuestionario de salud, así como un foro de discusión de antiguas y nuevas publicaciones e interpretación de resultados.

- Otras escalas menos comúnmente empleadas son la Motivation and Energy Inventory-Short Form (MEI-SF), que valora la energía mental y física, además de la motivación social; la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Tool-Fatigue Subscale (FACIT-F), que evalúa el grado de astenia producido por los procesos crónicos; o la Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia (FACT-Th6), que analiza el efecto que el sangrado tiene sobre la CV. Teniendo en cuenta que los pacientes destacan la fatiga como uno de los aspectos que más inciden sobre su salud y más preocupa, probablemente un cuestionario relacionado con la fatiga sería recomendable en el análisis del impacto de las diferencias estrategias[7].

Datos publicados sobre calidad de vida en la PTI

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, en las series retrospectivas publicadas hasta el desarrollo de los ensayos clínicos con los fármacos TPO-RA, la evaluación de los pacientes con PTI, empleando principalmente la escala SF-36, fue inferior a la población general en todos los aspectos (excepto en la salud mental)[1].

Con respecto al examen de la CV en la era de los TPO-RA, en el estudio *RAISE*[8] los pacientes que recibieron eltrombopag mostraron una mejoría significativa en 7 de las 10 dimensiones del cuestionario SF-36v2 (función física, rol físico, vitalidad, función social, estado emocional, resumen del componente físico, resumen del componente mental) y también del FACT-Th6, en comparación con los que recibieron placebo al cabo de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, no hubo diferencias en otras variables analizadas, como el dolor, el estado general de salud y la salud mental, evaluados por SF-36v2 y por los cuestionarios MEI-SF y FACIT-F. Las mejorías percibidas en la CV se

asociaron al aumento en la cifra de plaquetas y al descenso de los eventos hemorrágicos (tanto en el número como en la gravedad). Posiblemente, la reducción del uso de los corticoides como tratamiento concomitante durante el tratamiento con eltrombopag contribuyó a la mejoría en la CV.

En el caso del romiplostim, el beneficio obtenido en la CV frente al tratamiento habitual en los estudios publicados ha sido de menor consistencia[9]. Así, empleando el cuestionario ITP-PAQ se obtuvieron mejorías significativas en la gran mayoría de las escalas desde un punto de vista estadístico, si bien la percepción del beneficio clínico por parte de los pacientes no ha sido muy clara. Existe también algún dato no confirmado posteriormente en relación con el mayor beneficio que podría suponer en este aspecto el uso de este fármaco en pacientes previamente sometidos a esplenectomía en relación con los no esplenectomizados[10].

Terapias alternativas

Muchos pacientes con PTI crónica prueban los llamados métodos complementarios o alternativos a la medicina convencional, que incluyen vitaminas, productos homeopáticos, acupuntura, medicina tradicional china, cambio de dieta, pero también meditación, psicoterapia, oraciones y muchos más. El valor de todos carece de fundamento científico, por lo que su utilidad puede ser discutible. Lo que es cierto es que muchos pacientes con PTI que los utilizan se sienten mejor y están más seguros, y quizás podrían mejorar su CV, aunque eso tampoco está demostrado. El médico que trate a un paciente con PTI tiene que preguntarle si utiliza dichos métodos alternativos para asegurar su influencia y la posible interacción con los fármacos empleados habitualmente en la PTI. Se recomienda realizar un seguimiento más exhaustivo cuando los pacientes comienzan a tomar terapias alternativas.

Información al/del paciente

Para el cumplimiento y la implementación de las recomendaciones y los tratamientos de los pacientes con PTI es necesario que el paciente esté bien informado sobre su enfermedad, los distintos tratamientos (incluidos los efectos secundarios) y la evolución de la enfermedad.

Existen numerosas razones por las que el paciente puede disminuir el cumplimiento y la adherencia tanto a las visitas médicas como a los tratamientos. Algunas de estas razones son las siguientes:

- El paciente percibe la terapia recomendada como demasiado difícil de seguir.
- La terapia requiere cambios en el estilo de vida.
- Incluso los efectos secundarios leves pueden volverse intolerables cuando persisten por periodos más largos.
- Situación socioeconómica, trasfondo cultural.
- Distancia personal a la medicina convencional, preferencia por formas alternativas.

Cuando una terapia no logra la respuesta esperada, se debería investigar sobre las posibles circunstancias que rodean al paciente y que pueden influir en su adherencia.

Se recomiendan las siguientes medidas para fortalecer la adherencia del paciente:

- Centros donde haya consultas monográficas de la PTI.
- Proporcionar contacto con grupos de autoayuda.
- Proporcionar material informativo en lenguaje sencillo y con ideas prácticas.
- Proporcionar informes clínicos breves y sencillos que el paciente pueda llevar consigo en viajes o traslados de domicilio, y que faciliten el manejo médico en caso de complicaciones inesperadas.
- Organizar jornadas específicas para pacientes con PTI en las que los pacientes puedan exponer y preguntar sus inquietudes y dudas sobre la enfermedad a los médicos especialistas de forma más cercana y humana. Potenciar la creación de asociaciones específicas de pacientes con PTI.

Puntos relevantes

1. Es recomendable valorar los parámetros de CV en pacientes con PTI, mediante las escalas de CV (especialmente las escalas específicas de PTI), antes del inicio y durante el tratamiento de la enfermedad.

2. Los pacientes con PTI presentan una calidad de vida mermada, especialmente en la fase inicial de la enfermedad.

3. La escala más utilizada para valorar la calidad de vida en pacientes adultos con PTI es la Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ).

4. El uso por parte de los pacientes de terapias alternativas no ha demostrado claramente su utilidad terapéutica. Se recomienda realizar un seguimiento más exhaustivo cuando los pacientes comienzan a tomar terapias alternativas.

5. Al paciente se le debe proporcionar información detallada sobre la heterogeneidad que puede observarse en el curso de su enfermedad, en sus manifestaciones clínicas, y el valor limitado que tiene el recuento plaquetario.

Bibliografía

1 / **McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL.** Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2008;83(2):150-4.

2 / **Brown TM, Horblyuk RV, Grotzinger KM, Matzdorff AC, Pashos CL.** Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies. BMC Blood Disord. 2012;12:2.

3 / **Trotter P, Hill QA.** Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:369-84.

4 / **Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL.** A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. Clin Ther. 2007;29(5):950-62.

5 / **Klaassen RJ, Blanchette VS, Barnard D, Wakefield CD, Curtis C, Bradley CS, et al.** Validity, reliability, and responsiveness of a new measure of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenic purpura: the Kids' ITP Tools. J Pediatr. 2007;150(5):510-5, 5 e1.

6 / **Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al.** [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. Gac Sanit. 2005;19(2):135-50.

7 / **Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM.** Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res. 2011;20(10):1737-44.

8 / **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393-402.

9 / **Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al.** Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010;363(20):1889-99.

10 / **Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, et al.** Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. Am J Hematol. 2012;87(5):558-61.

Capítulo 14
Discontinuación del tratamiento de la PTI

Introducción

El uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA, romiplostim y eltrombopag) ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la trombopenia inmune (PTI) refractaria en diversos ensayos clínicos, reportándose unas tasas de respuesta del 60-80% que son mantenidas a largo plazo mientras se continúe el tratamiento. Generalmente, se asumía que, tras la discontinuación del tratamiento con TPO-RA, la norma era que se produjera una recaída inmediata. Sin embargo, cada vez se están publicando más casos en los que, tras la supresión del tratamiento con romiplostim o eltrombopag, los pacientes continúan con una respuesta mantenida.

La existencia de estos casos demuestra que es posible el mantenimiento de recuentos seguros de plaquetas tras la discontinuación del tratamiento con TPO-RA. Aunque esta posibilidad se infiere de algunos casos anecdóticos y pequeñas series, ha suscitado muchas expectativas. Desafortunadamente, en los estudios publicados hasta el momento no se han encontrado factores predictivos que pudieran servir de orientación al clínico para determinar la supresión del fármaco en los pacientes que han tenido una respuesta apropiada.

Casos publicados en la literatura de discontinuación de los agonistas del receptor de la trombopoyetina con mantenimiento de la respuesta

En la *Tabla 1* se resume información sobre series de pacientes con PTI en las que se describieron casos con una respuesta mantenida de los recuentos de plaquetas tras la discontinuación de romiplostim o eltrombopag. La tabla no incluye series solo publicadas como comunicaciones a congresos ni artículos sobre casos aislados.

Pacientes en los que puede considerarse la discontinuación del agonista del receptor de la trombopoyetina y cómo hacerlo

En función de los datos disponibles en la literatura, parecería que una proporción no desdeñable de pacientes tratados con TPO-RA podría mantener una respuesta

TABLA 1. Principales series de pacientes con trombopenia inmune (PTI) refractaria que han publicado casos de mantenimiento de la respuesta tras discontinuación del tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA)

Referencia	Tipo de estudio	N.º de pacientes	Pacientes con RLT según el TPO-RA recibido	Pacientes con RLT/tratados
Ghadaki *et al.*, 2013[1]	Retrospectivo	31	Eltrombopag: 3 Romiplostim: 6	29% (9/31)
Mahévas *et al.*, 2014[2]	Prospectivo	54	Eltrombopag: 4 Romiplostim: 4	15% (8/54)
Provan *et al.*, 2014[3]	Retrospectivo	19	Romiplostim: 5	26% (5/19)
Bussel *et al.*, 2016[4]	Prospectivo	32	Eltrombopag: 8	25% (8/32)
Carpenedo *et al.*, 2015[5]	Retrospectivo	44	Romiplostim: 11	25% (11/44)
González-López *et al.*, 2015[6]	Registro	260	Eltrombopag: 26	10% (26/260)
Červinek *et al.*, 2015[7]	Retrospectivo	46	Eltrombopag: 4 Romiplostim: 7	24% (11/46)
Newland *et al.*, 2016[8]	Prospectivo	75	Romiplostim: 24	32% (24/75)
Janssens *et al.*, 2016[9]	Prospectivo	169	Romiplostim: 24	14% (24/169)
Mingot-Castellano *et al.*, 2018[10]	Retrospectivo	100	Eltrombopag: 3 Romiplostim: 11	14% (14/100)
Taylor *et al.*, 2017[11]	Retrospectivo	14	Eltrombopag: 2	14% (2/14)
Tarantino *et al.*, 2019[12]	Prospectivo	66	Romiplostim: 15	23% (15/66)
Lozano *et al.*, 2019[13]	Retrospectivo	121	Romiplostim: 21 Eltrombopag: 10 Rom → Elt: 2 Elt → Rom: 2	51% (21/41) 24% (10/41) 15% (2/13) 8% (2/26) Global: 29%

RLT: respuesta libre de tratamiento

sostenida tras la discontinuación de estos medicamentos. La mayoría de las series señalron tasas de respuestas mantenidas en un rango del 14 al 32%. Aunque se podría objetar un cierto sesgo en estos estudios y, por tanto, una sobrestimación de estos casos; lo cierto es que este hecho sucede y es necesario tenerlo en cuenta. Desafortunadamente, ninguno de estos estudios ha sido capaz de identificar factores predictivos de respuesta mantenida tras la supresión del tratamiento con TPO-RA. Por tanto, la investigación enfocada a conocer los mecanismos subyacentes en este tipo de respuestas y a buscar factores predictivos es una necesidad no cubierta.

Selección de los pacientes en los que puede considerarse la interrupción de los agonistas del receptor de la trombopoyetina

- Los pacientes con PTI persistente o crónica que reciben romiplostim o eltrombopag y mantienen recuentos de plaquetas estables (entre 50 y 100 × 10^9/L) durante varios meses (en general más de 6 meses) son candidatos para la reducción paulatina de estos agentes y una eventual interrupción del tratamiento.

- Los recuentos de plaquetas >100 × 10^9/L mantenidos 3 meses pueden favorecer la suspensión de manera más temprana.

- La interrupción de los TPO-RA debe considerarse con mayor cautela ante determinados factores adicionales, como el estilo de vida del paciente que predisponga a fenómenos hemorrágicos, un historial de respuestas de plaquetas exclusivamente tras tratamiento con TPO-RA, episodios de sangrado previo asociado con disminuciones en el recuento de plaquetas o pacientes de edad avanzada.

Cómo proceder a la reducción y la eventual interrupción del tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoyetina

- El tratamiento con TPO-RA no debe nunca suprimirse bruscamente. Se prefiere disminuir (y si es posible interrumpir) el tratamiento progresivamente en un periodo de tiempo de entre 3 a 12 meses. El factor decisivo para la velocidad a la que se realiza la disminución gradual es la respuesta del paciente a la reducción de la dosis.

- En el caso de romiplostim, si un paciente recibe x µg/kg/semana, se sugiere disminuir la dosis a x – 1 µg/kg. Para eltrombopag, se aconseja reducir un 30% la dosis semanal, lo que se puede lograr ajustando la dosis diaria (por ejemplo, dosificaciones de 25 mg alternando con 50 mg) o la frecuencia de dosificación (por ejemplo, dejar 1 o 2 días a la semana sin toma del TPO-RA).

- Después de iniciar una reducción de la dosis, se aconseja analizar el recuento de plaquetas entre las 2 y las 4 semanas posteriores. Si se mantienen estables entre 50 y 100 plaquetas × 10^9/L, la segunda reducción de la dosis podría ocurrir inmediatamente o tras esperar un periodo confirmatorio de 4 a 8 semanas.

- Durante la reducción gradual, el recuento de plaquetas debe controlarse regularmente. Si este disminuye a entre 20 y 50 plaquetas × 10^9/L, es aconsejable aumentar la intensidad del tratamiento mediante el uso del mismo TPO-RA, considerando la posibilidad de añadir un corticosteroide u otro inmunosupresor. En estos casos, si se estabilizan los recuentos de plaquetas entre 50 y 100 plaquetas × 10^9/L, se puede hacer un nuevo intento de disminución de la dosis del TPO-RA después de 2-3 meses. Este se llevaría a cabo más lentamente, dejando intervalos más largos y menores reducciones de dosis que en el protocolo previo.

- Si se consigue la interrupción del TPO-RA con mantenimiento de recuentos plaquetarios seguros, deben llevarse a cabo recuentos periódicos de plaquetas con frecuencias iniciales a intervalos de entre 1 a 4 semanas para aumentarlos gradualmente a intervalos de hasta 6 meses a partir de la segunda mitad del primer año si se presentan recuentos estables.

- Si una vez interrumpido el tratamiento con TPO-RA, el recuento desciende a 20-50 plaquetas × 10^9/L, se puede valorar el uso del mismo TPO-RA y, en función de las necesidades del paciente, asociando o no durante un breve periodo de tiempo corticosteroides o inmunosupresores.

Puntos relevantes

1. Una proporción relevante de los pacientes mantiene su respuesta después de la interrupción del TPO-RA, con independencia de la fase de la enfermedad.

2. Los pacientes con PTI persistente o crónica que logran recuentos de plaquetas estables >50-100 × 10^9/L durante varios meses pueden considerarse candidatos para la reducción de la dosis con el objetivo de una respuesta mantenida en ausencia de tratamiento.

3. Se aconseja una estrategia de disminución gradual de 2 a 6 meses y un control regular de los recuentos de plaquetas, con incrementos paulatinos en los intervalos de monitorización una vez que se logre un recuento de plaquetas adecuado, estable y sin tratamiento.

4. Sin embargo, si el recuento de plaquetas se reduce a 20-50 × 10^9/L, el tratamiento se puede restablecer con el mismo TPO-RA y la posible adición de inmunosupresión.

Bibliografía

1 / **Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM.** Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. Transfusion. 2013;53(11):2807-12.

2 / **Mahevas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al.** The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. Br J Haematol. 2014;165(6):865-9.

3 / **Provan D, Taylor L, Nandigham R, Doobaree U, Newland AC.** Sustained responses following treatment with romiplostim in immune thrombocytopenia: a single-centre experience. J Hematol Thromb Dis. 2014;2(4):1-3.

4 / **Bussel JB, Wang X, López A, Eisen M.** Case study of remission in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. Hematology. 2016;21(4):257-62.

5 / **Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, Fedele M, Morra E, Pogliani EM.** 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):5673.

6 / **González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparros I, et al.** Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2015;90(3):E40-3.

7 / **Cervinek L, Mayer J, Doubek M.** Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. Int J Hematol. 2015;102(1):7-11.

8 / **Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, López Fernández MF, Orejudos A, et al.** Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol. 2016;172(2):262-73.

9 / **Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, Chong BH, Boda Z, Pabinger I, et al.** Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. Ann Hematol. 2016;95(7):1077-87.

10 / **Mingot-Castellano ME, Caparros IS, Fernández F, Perera-Álvarez MDM, Jiménez-Bárcenas R, Casaus A, et al.** Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2018;29(4):374-80.

11 / **Taylor A, Westwood JP, Laskou F, McGuckin S, Scully M.** Thrombopoetin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond. Br J Haematol. 2017;177(3):475-80.

12 / **Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Beam D, Roy J, Despotovic J, et al.** Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia. Haematologica. 2019 Nov;104(11):2283-91.

13 / **Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Álvarez RM, González-López TJ, et al.** Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. Sci Rep. 2019;9(1):16680.

Capítulo 15
PTI y COVID-19

La aparición de la COVID ha causado un gran brote global que se ha convertido en una de las crisis de salud pública más desafiantes en la historia moderna. Si bien existe una evidencia muy limitada acerca del manejo de la enfermedad en el contexto de esta pandemia, los datos apuntan a una incidencia y gravedad muy similar de estos pacientes a la población general, en ausencia de tratamientos inmunosupresores intensivos.

Aunque la evidencia clínica no ha identificado definitivamente que esta enfermedad confiera características pronósticas negativas en las tasas de infección o supervivencia de la COVID-19, varias sociedades han publicado guías sobre el tratamiento de pacientes con PTI en el contexto de la pandemia[1-5].

Las recomendaciones elaboradas por el grupo español de PTI están disponible en https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/123805-recomendaciones-para-el-manejo-de-enfermos-con-trombopenia-inmune-en-la-situacion-actual-de-pandemia-por-covid-19

Plaquetas y COVID-19

- La trombocitopenia grave rara vez se observa en la infección por COVID-19; la trombocitopenia que se asocia a una peor evolución es el reflejo de la afectación por la enfermedad[6]. Las plaquetas por sí mismas no son causa de desenlaces peores[1].

- En pacientes sin PTI, la trombocitopenia moderada que se produce normalmente no necesita de monitorización repetida en ausencia de sangrado. El estrés inmunológico causado por SARS-CoV-2 y la linfopenia profunda pueden favorecer la reactivación de determinados virus (p. ej., herpes). Además, en algunos pacientes también se han detectado anticuerpos antifosfolípidos, y existe una activación del complemento, lo que puede favorecer una eliminación acelerada de las plaquetas.

- La incidencia de sangrado es baja (< 5%); mucho más importante es el riesgo trombótico.

Generalidades: PTI y COVID-19

- Hasta ahora, no se han publicado informes de pacientes con diagnóstico previo de PTI que hayan presentado eventos hemorrágicos o infección grave durante una infección por SARS-CoV-2.

- Tras la primera publicación de un paciente con COVID-19 que desarrolló un cuadro compatible con PTI[7], se continúan describiendo nuevos casos.

- Como con cualquier infección, las plaquetas podrían teóricamente caer si un paciente con PTI se infecta con SARS-CoV-2.

- Los datos disponibles no parecen indicar que el riesgo de infección de pacientes con PTI sea superior a la población general en cuanto a incidencia ni gravedad.

- En pacientes estables no se aconsejan cambios terapéuticos y se recomienda disminuir la frecuencia del recuento de plaquetas.

- Se puede llevar a cabo la revisión de la mayoría de los pacientes con PTI por teléfono, aunque en algunos casos (ancianos, agentes antiagregantes, antecedentes de hemorragias graves u otros factores de riesgo) y aquellos cuya condición es inestable pueden necesitar una monitorización más estricta.

- Se debe incidir en el distanciamiento social y en las medidas de higiene.

- Hay que aconsejar a los pacientes que presenten fiebre y tos que no acudan a sus citas y que contacten con su médico de Atención Primaria. Sin embargo, si presentan disnea deben ser dirigidos a la sala de urgencias hospitalaria.

- Aunque los TPO-RA pueden incrementar el riesgo trombótico, en estadios en los que ya existen infiltrados pulmonares si el paciente se encuentra con esta medicación y esto posibilita que se administre anticoagulación profiláctica, no se recomienda la retirada. En estos casos, el ácido tranexámico se debe evitar.

Primera línea de tratamiento en paciente de nuevo diagnóstico sin infección por SARS-CoV-2, pero en situación de alerta sanitaria

- Los corticoides, al menos teóricamente, podrían favorecer la replicación viral (en general, con dosis de prednisona > 20 mg/día). En pacientes con PTI de nuevo diagnóstico hay que ser especialmente cuidadoso en mantener máximo las 2 semanas de prednisona, y valorar un inicio a 0,5 mg/kg/día. Esta debe retirarse en un máximo de 8 semanas.

- Si el riesgo del paciente por comorbilidades es elevado, se pueden utilizar tratamientos efectivos de PTI que no sean inmunosupresores, como inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) o agentes trombopoyéticos (TPO-RA).

- Hay que sopesar la ausencia de inmunosupresión con la necesidad de más control hospitalario con los TPO-RA.

- En pacientes que requieren un aumento urgente del recuento de plaquetas, se puede administrar IGIV a 1 g/kg durante 1-2 días o 0,4-0,5 g/kg si está ingresado, mientras se espera una respuesta a otras terapias.

Segunda línea de tratamiento en paciente sin infección por SARS-CoV-2, pero en situación de alerta sanitaria

- Si los pacientes se mantienen estables con dosis bajas de fármacos inmunosupresores no se recomienda cambiar de tratamiento.

- Las modificaciones requieren una mayor monitorización y podría provocar una recaída, por lo que puede conllevar un mayor riesgo que no realizar dichos cambios.

- En pacientes con corticosteroides o medicamentos inmunosupresores, el uso de TPO-RA y/o IVIG podría permitir la disminución gradual y posiblemente la interrupción de estos medicamentos.

- Se recomienda evitar el rituximab, ya que puede disminuir la formación de anticuerpos *de novo*.

- En pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, se les debe tranquilizar en cuanto que no hay datos que sugieran que son más vulnerables a la COVID-19. Sin embargo, las infecciones virales pueden complicarse por sobreinfecciones bacterianas. En caso de fiebre, el manejo de un paciente esplenectomizado debe ser el mismo que sin infección por la COVID-19, es decir, asistencia en un centro sanitario, monitorización de recuento plaquetario e inicio con antibióticos urgentes para intentar evitar que se desarrolle una sepsis.

Paciente con PTI que desarrolla una infección grave por COVID-19

- Si presenta una disminución en el recuento de plaquetas a menos de 10-20 × 10^9/L se debe administrar IVIG, con transfusión de plaquetas solo para hemorragias graves.

- Si el paciente ya está recibiendo TPO-RA, la dosis podría aumentarse o comenzar una segunda, por ejemplo, agregar romiplostim al eltrombopag o viceversa.

- La anticoagulación con heparina de bajo peso molecular se usa ampliamente como tromboprofilaxis y deben administrarse incluso a pacientes con PTI si la cifra de plaquetas es superior a 30 × 10^9/L.

Puntos relevantes

1. Como cualquier infección, (i) SARS-CoV-2 podría preceder un diagnóstico de PTI, (ii) si un paciente con PTI se infecta con SARS-CoV-2. Esto puede favorecer descensos en los recuentos plaquetarios.

2. En situación de emergencia sanitaria, en pacientes con PTI de nuevo diagnóstico se debe valorar inicio de prednisona a 0,5 mg/kg/día, y los esteroides deben retirarse en un máximo de 8 semanas. Si el riesgo del paciente por comorbilidades es elevado, pueden usarse agentes no inmunosupresores, como IVIG o TPO-RA. No obstante, hay que sopesar la ausencia de inmunosupresión con la necesidad de más control hospitalario con los TPO-RA.

3. Se recomienda evitar el rituximab porque puede disminuir la formación de anticuerpos *de novo*.

4. No hay datos que sugieran que pacientes que han sido sometidos a esplenectomía sean más vulnerables al COVID-19. En caso de fiebre, el manejo de un paciente esplenectomizado debe ser el mismo que sin infección por COVID-19.

5. Si un paciente con PTI desarrolla una enfermedad grave por COVID-19, se debe garantizar que recibe anticoagulación profiláctica y mantener las cifras de plaquetas superiores a 30×10^9/L.

Bibliografía

1 / **ASH.** COVID-19 and ITP: Frequently Asked Questions. Available at: https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-itp

2 / **SEHH.** Recomendaciones para el manejo de enfermos con trombopenia inmune en la situación actual de pandemia por COVID-19. Available at: https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/123805-recomendaciones-para-el-manejo-de-enfermos-con-trombopenia-inmune-en-la-situacion-actual-de-pandemia-por-covid-19

3 / **German Society for Hematology and Medical Oncology.** [Coronavirus infection (COVID-19) in patients with blood and cancer]. 2020; Available at: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html • https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html?chapter=6.2.28#ID0ELQAG.

4 / **Reference Center for Auto-Immune Cytopenias in Adults (CeReCAI).** [Covid-19 epidemic: CeReCAI recommendations for patients adults with immunological thrombocytopenic purpura (ITP) and/or autoimmune hemolytic anemia (AHAI) and doctors taking care of them]. 2020; Available at: https://marih.fr/wp-content/uploads/2020/03/Reco-CERECAI-COVID-19-Avril-2020.pdf.

5 / **Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al.** Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Br J Haematol. 2020;189(6):1038-43.

6 / **Lippi G, Plebani M, Henry BM.** Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;506:145-8.

7 / **Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E.** Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(18):e43.

AMGEN®

GRIFOLS

NOVARTIS

sobi
rare strength

GRUPO ESPAÑOL DE
PTI