

2014

**Actualización del
I Consenso Venezolano en
Púrpura Trombocitopénica
Inmune (PTI) 2014**



SOCIEDAD VENEZOLANA DE HEMATOLOGÍA

**Actualización del
I Consenso Venezolano en
Púrpura Trombocitopénica
Inmune (PTI) 2014**



Coordinador científico: Dr. Marcos Di Stefano
Coordinador de la edición: Dr. J. Ildefonso Arocha R
Colaboradores: (por orden alfabético)

Dr. Jaime Bracho
Dr. Adrian Cárdenas Hernández
Dra. Leonor Cárdenas
Dra. Zulay Chona De Armas
Dra. Osiris Da Costa
Dr. Marcos Di Stefano
Dr. Marinela Falcone González
Dr. Richard Figueredo
Dra. Raiza García Guevara
Dr. Marcos Hernández
Dra. Clementina Landolfi Amendola
Dra. María Marcogliese
Dr. Carlos Mendoza
Dra. Norma Noriega
Dra. María Rubio
Dra. Arlette Ruiz de Sáez
Dra. Exarela Salazar de Baena
Dra. María Alejandra Torres Viera
Dr. Gilberto Vizcaino

Corrección de estilo: Mariló Moreno
Diagramación: Design Centre-GSK

ISBN: 978-980-7371-04-9

Depósito legal: If25220136104344
Derechos reservados Sociedad Venezolana de Hematología

Contenido		
Presentación	1	
Dra. Clementina Landolfi Amendola		
Prólogo	2	
Dr. Marcos Di Stefano		
Capítulo 1		
Definiciones, clasificaciones, epidemiología y fisiopatología de la Púrpura Trombocitopénica Inmune		
Introducción.....	3	
Definiciones de términos.....	3	
Clasificación de la PTI.....	5	
Epidemiología.....	5	
Fisiopatología.....	6	
Referencias.....	10	
Capítulo 2		
Púrpura trombocitopénica inmune en niños y adolescentes		
Introducción.....	13	
Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	13	
Evaluación de la médula ósea.....	17	
Tratamiento.....	17	
Clasificación clínica.....	18	
Conducta expectante “observar y esperar”.....	18	
Hospitalización.....	19	
Tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente.....	19	
Inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV).....	21	
Esteroides.....	21	
Inmunoglobulina anti-D endovenosa (Ig anti-D EV).....	21	
Tratamiento de emergencia.....	21	
Medidas generales en PTI crónica y persistente.....	22	
Opciones de tratamiento en niños con PTI persistente y crónica.....	22	
Dexametasona.....	24	
Dosis alta de metilprednisolona.....	24	
Inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV).....	24	
Rituximab.....	24	
Agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO).....	25	
Esplenectomía electiva.....	25	
Interferon – Alemtuzumab.....	26	
Otras drogas.....	26	
Referencias.....	28	
Capítulo 3		
Trombocitopenia inmune primaria (PTI) y embarazo		
Introducción.....	31	
Diagnóstico.....	31	
Recomendaciones para la investigación de PTI en el embarazo.....	33	
Conducta en la embarazada con PTI.....	34	
Tratamiento.....	34	
Opciones terapéuticas recomendadas.....	34	
Corticoesteroides.....	34	
IgG EV.....	35	
Ig Anti D EV.....	35	
Manejo opcional en caso de falla a la primera línea de tratamiento.....	35	
Otras terapias.....	36	
Esplenectomía.....		36
Atención en el parto.....		36
Conducta en el Parto.....		36
Conducta en los neonatos de madres con PTI.....		37
Analgesia y anestesia.....		38
Tromboembolismo venoso (TEV).....		38
Referencias.....		38
Capítulo 4		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en adultos		
Introducción.....		41
Diagnóstico de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en adultos.....		41
Clínica.....		42
Evaluación de la hematología, el frotis de sangre periférica (FSP) y las pruebas de coagulación.		42
Médula ósea.....		42
Prueba para VIH y VHC.....		43
Prueba de <i>Helicobacter pylori</i>		43
Cuantificación de inmunoglobulinas.....		43
Prueba de antiglobulina directa (Coombs directo).....		43
Grupo sanguíneo y Rh.....		43
Anticuerpos antiplaquetarios.....		43
Anticuerpos antinucleares, anti-ADN y antifosfolípidos.....		43
Anticuerpos antitiroideos.....		44
Pruebas diagnósticas para enfermedades virales agudas y persistentes.....		44
Manejo de la PTI del adulto ¿A quién tratar?.....		44
Tratamiento de primera línea en adultos con PTI de novo.....		45
Esteroides.....		45
Inmunoglobulina endovenosa (Ig EV).....		47
Inmunoglobulina anti-D.....		47
Manejo de la emergencia en la PTI.....		48
Tratamiento secundario en PTI crónica en adultos: análisis de la evidencia.....		49
Cálculo del Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT).....		50
Relación NNT/NNH.....		50
Material y métodos.....		51
Cálculo del NNT/NNH.....		51
Resultados.....		53
Referencias.....		58
Capítulo 5		
Esplenectomía en adultos con PTI		
Introducción.....		65
Consideraciones en el preoperatorio.		65
Complicaciones de la esplenectomía.....		66
Predicción de la respuesta a la esplenectomía.....		67
Cuenta de plaquetas recomendadas para procedimientos e intervenciones.....		67
Referencias.....		68
Capítulo 6		
Nuevas moléculas		
Introducción.....		69
Nuevas moléculas.....		69
Agonista péptido mimético de la trombopoyetina.....		70
Agonista no péptido mimético de la trombopoyetina.....		72
Seguridad y tolerabilidad.....		75
Referencias.....		78

Presentación

Representa para mí un motivo de gran satisfacción escribir estas breves líneas para presentar este libro que corresponde a la Actualización del Primer Consenso Venezolano en Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) 2014.

La PTI es una enfermedad autoinmune adquirida, con presentación y curso clínico variable, producida por una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos.

Es la causa más frecuente de trombocitopenia de presentación aguda en un niño sano con una incidencia de 2 a 5 casos por 100.000 habitantes/año en este grupo etario. Generalmente es autolimitada y tiene el antecedente de una infección viral dos a tres semanas antes de las manifestaciones purpúricas.

La incidencia en el adulto es similar a la del niño pero tiene un inicio más insidioso y curso clínico crónico.

La PTI es actualmente, motivo de discusión en lo concerniente a evolución, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En marzo de 2009, un grupo internacional de trabajo, formado por expertos europeos y americanos, publicaron las recomendaciones consensuadas de la terminología, definiciones y criterios de respuesta en la PTI para adultos y niños. En enero de 2010 se publicó el Consenso Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la PTI basado en los nuevos conceptos fisiopatológicos y los recursos terapéuticos actuales.

En Venezuela, gracias a la iniciativa de un grupo de hematólogos y a la Sociedad Venezolana de Hematología (SVH), se realizó el I Consenso Venezolano de PTI en el año 2010, tomando en consideración las pautas internacionales y la experiencia local. En él se establecieron los niveles de corte de la cifra de plaquetas para el diagnóstico de PTI en adultos, mujeres embarazadas y niños, así como también las recomendaciones terapéuticas en cada uno de estos grupos poblacionales. La presente edición constituye una revisión y actualización de los conceptos emitidos en la primera versión.

La SVH se siente orgullosa y felicita a los colegas que con entusiasmo contribuyeron a realizar este nuevo libro el cual será de gran ayuda para los pacientes, los hematólogos y otros especialistas como pediatras, internistas y obstetras, quienes la mayoría de las veces son los primeros en enfrentarse a estos enfermos.

Por la Sociedad Venezolana de Hematología

Dra. Clementina Landolfi Amendola
Presidente

Prólogo

El primer consenso venezolano de Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) fue publicado en el año 2010. En vista de los procesos y avances con aparición de nuevas drogas sentimos la necesidad de hacer una revisión a esta publicación para actualizarlo, proporcionar nuevas estrategias terapéuticas y apreciaciones hechas por otros autores reconocidos en el ámbito de la materia en el contexto de nuestro consenso. El mismo reúne seis capítulos donde hemos incluido uno con especial atención en los agentes agonistas para los receptores de la trombopoyetina.

Como bien conocen está destinado a médicos especialistas, generales y personal de la salud relacionado al manejo de estos pacientes, lo que hace un compromiso el tener que actualizar este Consenso. Confiamos que muchas personas que ya lo conocen y lo disfrutaron, lo disfrutarán nuevamente al releerlo. Incluso esperamos que se acerquen nuevos médicos en la especialidad que han incursionado en la tarea de tratar a estos pacientes que tantas satisfacciones nos proporcionan en nuestro ejercicio profesional.

Nuevamente nuestra formación académica con los nuevos procedimientos y herramientas terapéuticas hacen abordar el tema de los consensos en el tratamiento de las enfermedades hematológicas siendo esta una necesidad sin discusión que nos permite promover protocolos y trabajos de investigación bajo una misma directriz de conceptos, contando incondicionalmente con el apoyo de la Sociedad Venezolana de Hematología como órgano rector científico de nuestra especialidad.

Confío en que este libro pasará a ser un clásico de la biblioteca de estudio para nuestros médicos, de su contenido se desprende el interés que para estudiosos de diversas disciplinas ha de tener esta publicación, un buen material para ser revisado cada vez que sea necesario. Esto se debe a la riqueza tanto en la información que nos brinda como en el plano profesional que todos nuestros colegas han puesto para la realización del mismo.

No puedo despedirme sin dejar de agradecer a todos los hematólogos que nuevamente con compromiso, profesionalismo, ímpetu científico y devoción me han acompañado en la revisión de este consenso.

Por último agradezco a GlaxoSmithKline por su apoyo irrestricto para la publicación y distribución del contenido de este libro.

Dr. Marcos Di Stefano C.

Coordinador de la Actualización del Primer Consenso Venezolano en Púrpura Trombocitopénica Inmune 2014

Capítulo 1

Introducción. Definición de términos. Clasificaciones. Epidemiología y fisiopatología.

Introducción

La trombocitopenia inmune es definida como un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por trombocitopenia transitoria o persistente y riesgo de sangrado dependiendo de la cuenta de plaquetas. Las diferencias observadas en su forma de presentación y en la respuesta al tratamiento sugieren que se trata de una condición heterogénea.

En el 80% de los casos se clasifica como “primaria” por exclusión de otras causas de trombocitopenia¹. En el restante 20%, como “secundaria” a diferentes condiciones clínicas. Puede presentarse en niños y adultos con características clínicas diferentes. En niños, generalmente, es una enfermedad autolimitada que ocurre dos a tres semanas después de una infección viral o de una inmunización, a diferencia de la trombocitopenia inmune del adulto con comienzo insidioso y de curso crónico².

Definiciones de términos

Este consenso adaptó, con algunas modificaciones, la terminología, definiciones y criterios de la púrpura trombocitopénica en adultos y niños según el Grupo Internacional de Trabajo, auspiciado por la Asociación Europea de Hematología³ y reconoce los usos recomendados como se describen a continuación:

- *PTI*: Es el acrónimo propuesto; se refiere a la trombocitopenia inmune. El término “púrpura” es inapropiado debido a que, en una gran proporción de casos, se observan escenarios clínicos con ausencia o mínimo sangrado^{4,5}. PTI es un término consagrado por el uso en nuestro medio, en consecuencia este será el empleado en este consenso para referirse a la trombocitopenia inmune.
- *PTI Primaria*: Indica la ausencia de cualquier causa obvia, desencadenante y/o subyacente. No se usa el término “idiopática” y se prefiere el término “inmune” para hacer énfasis en el mecanismo fisiopatológico.
- *PTI Secundaria*: Incluyen todas las formas de trombocitopenias inmunes asociadas a otras causas o enfermedades. Se llamará PTI seguido de la enfermedad asociada. Ejemplo: “PTI Secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico (LES)”.
- *Trombocitopenia*: La cifra establecida como punto de corte es menos de

100 x 10⁹/L. Las cuentas de plaquetas entre 100 y 150 x 10⁹/L han sido observados en personas sanas en estudios poblacionales⁶⁻⁹. La nueva cifra también excluye el conocido hallazgo fisiológico de la trombocitopenia detectada en el embarazo que cursa sin otro hallazgo clínico importante¹⁰.

- *PTI de Reciente Diagnóstico*: Hasta 3 meses desde el diagnóstico.
- *PTI Persistente*: Duración de 3 a 12 meses desde el diagnóstico. Incluye a los pacientes que no alcanzan remisión espontánea o no mantienen la respuesta luego de terminado el tratamiento.
- *PTI Crónica*: Duración más de 12 meses desde el diagnóstico.
- *PTI Refractaria*: Se deben cumplir 3 criterios: 1) PTI Primaria; 2) No respuesta luego de esplenectomía; y 3) PTI severa.
- *PTI Severa*: pacientes con sangrado de relevancia clínica, es decir, de suficiente importancia para tomar decisión de tratamiento inmediato o, durante el curso clínico, de nuevo sangrado que requiera terapia adicional. Puede presentarse en cualquier fase de la enfermedad.
- *Respuesta Completa (RC)*: Cualquier cuenta de plaquetas >100 x 10⁹/L y ausencia de sangrado.
- *Respuesta Parcial (RP)*: Cualquier cuenta de plaquetas entre 30 y 100 x 10⁹/L, o que haya, como mínimo, duplicado el recuento inicial, con ausencia de sangrado.
- *Tiempo de Respuesta (TR)*: Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar RC o RP. Las respuestas tardías no atribuibles al tratamiento específico utilizado (remisión espontánea) no deben ser definidas como RC o RP.
- *Pérdida de RC*: Número de plaquetas <100 x 10⁹/L o sangrado, luego de haber alcanzado la RC.
- *Pérdida de RP*: Cuenta de plaquetas <30 x 10⁹/L o menor del doble del valor inicial o sangrado, luego de haber alcanzado la RP.
- *Dependencia esteroidea*: la necesidad de la administración, de dosis continua o en cursos frecuentes, de esteroides por un mínimo de 2 meses para mantener una cifra de plaquetas superior a 30 x 10⁹/L y/o para evitar sangrado. Estos pacientes se consideran como no respondedores.
- *No Respuesta (NR)*: Cualquier cuenta de plaquetas <30 x 10⁹/L o menor del

doble del valor inicial o sangrado. La dependencia de cualquier tratamiento debe ser considerada "NR".

- *Tratamiento Bajo Demanda:* Toda terapia farmacológica utilizada para aumentar el número de plaquetas a niveles "seguros" a fin de realizar un procedimiento invasivo o controlar el sangrado en caso de trauma o sangrado mayor.
- *Terapia Adyuvante:* Cualquier terapia, no específica para PTI que pueda disminuir el sangrado; ejemplos: agentes anti-fibrinolíticos, terapia hormonal y desmopresina. También se incluyen las transfusiones de plaquetas.

Clasificación de la PTI

- 1) *Según su causa:*
 - a. Primaria.
 - b. Secundaria
- 2) *Según la fase de la enfermedad:*
 - c. Reciente Diagnóstico.
 - d. Persistente.
 - e. Crónica.
 - f. Refractaria
- 3) *Según la severidad:*
 - g. Leve a moderada.
 - h. Severa.

Epidemiología

No se han descrito diferencias raciales en la incidencia pero se considera que su demografía puede ser diversa y mostrar variaciones regionales debido a la ocurrencia de infecciones predisponentes a la deficiencia inmune asociada al envejecimiento y a la mejor supervivencia de pacientes con neoplasias¹.

La incidencia oscila con la edad; en niños los datos publicados oscilan entre 2,2 (IC 95% 1,9-2,4) a 5,3 (IC 95% 4,3-6,4) por 100.000 niños menores de 18 años por año¹¹. En este grupo etario la hemorragia intracraneal se observa en 0,5 a 1% de los niños y en el 25% de los casos es fatal¹². En adultos la incidencia global se estima en 3,9 por 100.000 adultos por año (IC 95%: 3,7-4,1), siendo levemente mayor en mujeres, 4,4 por 100.000/año (IC 95%: 4,1-4,7) que en hombres, 3,4 por 100.000/año (IC 95%: 3,1-3,7). Adicionalmente, en hombres existe una tendencia bimodal con un pico de mayor incidencia en menores de 18 años y el segundo entre 75 a 84 años. La preponderancia observada en mujeres se disipa con la edad¹³.

En relación a la prevalencia, estudios realizados en EE.UU. la calculan en 9,5 por 100.000 en adultos y 7,2 por 100.000 en niños menores de 14 años¹⁴.

La remisión espontánea se ha descrito en sólo el 5 a 11% de los pacientes. Las hemorragias graves se observan con mayor frecuencia en mayores de 60 años (13% por año) que en menores de 40 años (0,4% por año) y el HR (*Hazard Ratio*) de muerte se calcula en 1,6 (IC 95%: 1,3, -1,9)¹³.

Fisiopatología

La PTI es considerada una enfermedad inmune compleja, mediada por Anticuerpos Antiplaquetarios (AAP) que aceleran la destrucción de plaquetas e inhiben su producción. Los autoanticuerpos, generalmente de tipo IgG, son dirigidos contra una o múltiples glicoproteínas (GP) plaquetarias, principalmente la GPIIb/IIIa o la GPIb/IX, y pueden reaccionar en forma cruzada con plaquetas alogénicas. Sin embargo, los AAP sólo se detectan en el 60% de los pacientes.

En su patogenia se han implicado alteraciones de distintas fases de la modulación inmune mediada por linfocitos B y por linfocitos T-reg. Este desorden puede ser resultado de un defecto en células T *helper* que pudiera directamente activar las células B y llevarlas a diferenciarse y a secretar autoanticuerpos IgG.

Actualmente, la PTI se considera una enfermedad Th-1 caracterizada por la acumulación oligoclonal de células T, con elevado índice Th1/Th2 y Tc1/Tc2. La disregulación de células T reg y Bregs parece mejorar con el tratamiento.

Defectos cuanti/cualitativos en los linfocitos T reg (linfocitos T regulatorios CD4+ CD25+ Foxp3+) pueden jugar un rol en la pérdida de la autotolerancia en pacientes con PTI y en la persistencia de la enfermedad, pero no está definido si estos son eventos primarios o secundarios en el desarrollo de la misma. Existe deficiencia de células T reg en número y función y hay evidencias que las células B reg tienen comportamiento similar a las T reg en PTI. El perfil de citoquinas es consistente con respuesta tipo T *helper* 1 (proinflamatoria), un patrón visto en la mayoría de las enfermedades autoinmunes órgano específicas¹⁵.

Se ha demostrado presencia de células T reactivas a GPIIb/IIIa en la sangre de pacientes con PTI. En ellos, la célula T estimula la síntesis de AAP después de la exposición a fragmentos de GPIIb/IIIa, pero no luego de exposición a proteínas nativas. Se desconocen las razones para la autoactivación sostenida de las células T.

Otras alteraciones de células T han surgido al investigar la regulación inmune en pacientes con PTI. Entre éstas la disminución de la actividad supresora de células T reg

CD4+ CD25+. Además, linfocitos T CD3+ de pacientes con PTI activa, presentan una expresión alterada de genes asociados con apoptosis y son significativamente más resistentes a la supresión inducida por dexametasona que los linfocitos normales.

El papel de las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) en la pérdida de tolerancia observada en la PTI no está definido, pero hay evidencia que células dendríticas mieloides de pacientes con PTI aumentan la presencia de moléculas estimuladoras de respuestas de células T y B autorreactivas contra plaquetas. Los macrófagos se consideran las CPA más importantes en PTI. Los macrófagos esplénicos de pacientes con PTI atrapan plaquetas opsonizadas vía FcγRI e inducen la proliferación de líneas celulares reactivas contra GPIIb/IIIa sin un antígeno exógeno.

Por otra parte, las células B y las dendríticas requieren péptidos de GPIIb/IIIa para estimular células T. Estos datos sugieren que los macrófagos y no las células dendríticas juegan papel importante en el mantenimiento de la producción de AAP en PTI.

Las *stem cell* mesenquimáticas de pacientes con PTI tienen capacidad proliferativa disminuida y menor capacidad para inhibir la proliferación de células T activadas comparado con controles. Las causas de esta actividad disfuncional son desconocidas.

En algunos pacientes se ha demostrado reducción marcada de células B de memoria, altos niveles plasmáticos de factor de activación de células B (BAFF) que afecta el tamaño del compartimento de estas células y su distribución. Recientemente fue demostrado que el factor de activación de linfocitos B (BAFF por sus siglas en inglés) puede tener papel en la patogénesis de la PTI al promover la supervivencia de células CD19+ y CD8+ lo cual aumenta la apoptosis de plaquetas y la secreción de INF-γ¹⁵.

Se describe disminución de células B reg, de la expresión de IL-10 en todas las células B y además inhibición de la expresión de FNT alfa de monocitos por células B activadas, lo cual sugiere una población de células B reg funcionalmente disminuida¹⁶.

Otros estudios han demostrado que pacientes con PTI crónica exhiben presencia de células T citotóxicas contra plaquetas autólogas. En pacientes sin evidencia de AAP, se ha demostrado linfocitos T citotóxicos circulantes que se unen a plaquetas *in vitro* causando lisis de plaquetas, mientras que los pacientes en remisión muestran poca reactividad antiplaquetaria por linfocitos T citotóxicos.

Se ha descrito aumento de niveles de Granzyme A y B que inducen apoptosis celular y son provenientes de los gránulos de células T CD8+ citotóxicas y de *natural killer*. El aumento de sus niveles indica incremento de la actividad de células citotóxicas en pacientes con PTI. Sin embargo, los niveles de Granzymes no se correlacionan con la

cuenta plaquetaria ni con la presencia de autoanticuerpos. Las células T citotóxicas también pueden suprimir la megacariopoyesis¹⁷.

Recientes estudios sugieren que las células mesenquimáticas son disfuncionales en PTI y contribuyen a la amplificación aberrante de la respuesta autoinmune¹⁵.

La emergencia de los AAP y de células T citotóxicas es una consecuencia de la pérdida de la tolerancia inmunológica a los antígenos propios.

Revisiones recientes^{1,2} coinciden en que los principales mecanismos implicados son:

1. *Destrucción acelerada de las plaquetas cubiertas de anticuerpos debido a fagocitosis por el Sistema Retículoendotelial (SRE) en bazo, hígado o médula ósea.* El bazo es el órgano principal en la producción de anticuerpos y para la remoción de plaquetas cubiertas de IgG. Se ha demostrado que los macrófagos humanos expresan diferentes receptores Fc (FcR) que pueden unir IgG de forma específica y la formación de complejos inmunes que se unen al FcR plaquetarios con lo que se facilita la captación por los macrófagos. La activación plaquetaria mediada por anticuerpos tiene la facultad de acelerar la depuración de plaquetas, afectar la función de las mismas y aumentar su destrucción por apoptosis o por opsonización. Existe evidencia que los receptores de baja afinidad tipo FcγRIIA y FcγRIIIA son responsables de la remoción de plaquetas opsonizadas.

La trombopatía resultante puede contribuir a la diátesis hemorrágica sin relación a la cuenta de plaquetas. Los anticuerpos contra una o más glicoproteínas, GPIIb/IIIa o GPIb/IX o GP Ia/IIa, inhiben la unión al fibrinógeno o al FVW y alteran la agregación plaquetaria. Los más frecuentes son dirigidos a epítopes en la región aminoterminal de GP IIb y GPIIIa (70-80% de los casos). Los anticuerpos contra GPIb-V-IX (20-40% de los casos) a menudo conducen a una caída más severa de la cuenta de plaquetas con menor respuesta a tratamiento convencional como la inmunoglobulina EV. Se ha demostrado en pacientes con PTI, AAP contra GPIbIX que induce señales de reconocimiento para macrófagos a través de la interacción entre GPIba y el receptor de baja afinidad para IgG FcγRIIIa en capa de lípidos¹⁸.

La presencia de AAP solo puede ser confirmada en 50 a 60% de los pacientes y esto pudiera tener varias explicaciones, relacionadas con la especificidad y sensibilidad de la metodología empleada, o porque los AAP sean secuestrados en otros tejidos o células como megacariocitos. La presencia de AAP detectados

por método de inmunofluorescencia o mediante el uso de anticuerpos monoclonales, se ha asociado a mayor tendencia a desarrollar la forma crónica de la enfermedad o a mayor severidad de síntomas hemorrágicos.

El nivel del FvW es otro variable que se ha tomado en cuenta para explicar la heterogeneidad clínica al considerar que niveles aumentados de este factor favorecen la agregación plaquetaria y por ende disminuiría el riesgo de sangrado¹⁹.

2. *Disminución de la producción de plaquetas.* Se describe en el 30 a 40% de los pacientes. Los AAP pueden afectar el desarrollo de los megacariocitos, inducir apoptosis, impedir la liberación de las plaquetas o promover la fagocitosis intramedular. Se ha demostrado daño en megacariocitos con hallazgos de apoptosis, daño de mitocondrias, con vacuolización en citoplasma, distensión de membranas de demarcación y condensación de la cromatina nuclear. En pacientes con PTI refractaria o crónica se ha encontrado defecto intrínseco en la megacariopoyesis que afecta la formación de proplaquetas.

En relación a la trombopoyetina (TPO) se ha descrito que se encuentra normal o levemente aumentada. Los niveles de TPO son bajos comparados con los obtenidos en pacientes con trombocitopenia por falla medular como en la anemia aplásica, lo cual sugiere trombopoyesis inapropiada en la mayoría de los pacientes con PTI. Estos hallazgos probablemente se explican por un recambio activo de TPO por la masa megacariocítica aumentada en la PTI o se relacionan al aumento en el *turnover* plaquetario²⁰.

Otros mecanismos:

La PTI es una enfermedad heterogénea y en algunos pacientes la autoinmunidad parece estar asociada a un proceso inflamatorio. Los niveles de ADAMTS-13 se han encontrado disminuidos lo que pudiera contribuir en la patogénesis de la trombosis observada en algunos pacientes con PTI²¹.

Formación de autoanticuerpos

La predisposición a la formación de autoanticuerpos puede ser explicada por varios mecanismos²:

1. *Mimetismo molecular:* Anticuerpos antivirales o antibacterianos que tienen reacción cruzada con GPIIb/IIIa plaquetaria, ejemplo *Helicobacter pylori*, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Virus de Hepatitis C.
2. *Perturbación del repertorio inmune:* Se desconoce si existe un defecto de

tolerancia inmune central o periférica con la participación de linfocitos B y T reguladores. En la trombocitopenia inmune secundaria se describen defectos en puntos de control de la tolerancia inmune, tanto a nivel periférico como central.

Los defectos a nivel periférico son probablemente específicos de plaquetas y generalmente responden al tratamiento o a la eliminación del antígeno¹, como se ha observado en las siguientes situaciones:

- PTI aguda del niño: Explicada por diferentes mecanismos, entre ellos producción de plaquetas que expresan antígenos virales, por anticuerpos antivirales con reacción cruzada a plaquetas, complejos inmunes o por autoanticuerpos.
- Vacunaciones: Neumococos, *Haemophilus Influenzae B*, Hepatitis B, Varicela-zoster. La más frecuente es la asociada a la vacuna triple para sarampión, parotiditis y rubéola.
- *Helicobacter pylori*: Anticuerpos anti-HP reaccionan en forma cruzada con las plaquetas. En ocasiones la falla en la respuesta al tratamiento específico antimicrobiano se explicaría por la emergencia de clones autorreactivas independientes de la presencia del antígeno.

Si el defecto es a nivel central, puede involucrar diferentes células y afectar la respuesta al tratamiento¹, como se ha observado en las siguientes situaciones:

- Síndrome linfoproliferativo autoinmune (Síndrome de Canale-Smith).
- Síndrome de Evans: En ocasiones la trombocitopenia precede en años a la anemia hemolítica. Se ha descrito después de trasplante de médula ósea con el uso de drogas como la fludarabina o asociado a lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica y síndrome linfoproliferativo autoinmune.
- Síndrome antifosfolípido: Entre 10 a 70% de pacientes con diagnóstico de PTI tienen uno o más anticuerpos antifosfolípidos (AAFL). Su presencia no afecta la respuesta al tratamiento.

Referencias

1. Cines D, Bussel J, Liebman H, Prak L. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113:6511-21.
2. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current Concepts in pathophysiology and managements. *Thromb Haemost* 2008; 99:4-13.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D. Standardization of terminology,

definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-93.

4. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94:909-13.
5. Neylon A, Saunders P, Howard M, Proctor S, Taylor P; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966-74.
6. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland A, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *Plos Med* 2006; 3:e24.
7. Adibi P, Faghieh I, Talaei M, Ghanei M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:195-99.
8. Lugada E, Mermin J, Kaharuzza F, *et al.* Population-based hematologic and immunologic reference values for a healthy Ugandan population. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:29-34.
9. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996; 49:664-66.
10. Burrows R, Kelton J. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319:142-45.
11. Terrell D, Beebe L, Vesely S, Neas B, Segal J, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174-80.
12. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009; 114:4777-83.
13. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009; 145:235-44.
14. Segal J, Powe N. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2377-83.
15. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:454-62.
16. Li X, Zhong H, Bao W, Boulad N, Evangelista J, Haider MA, Bussel J, Yazdanbakhsh K. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 120:3318-25.
17. Olsson B, Jernäs M, Wadenvik H. Increased plasma levels of granzymes in adult patients with chronic immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2012; 107:1182-84.

18. Urbanus RT, van der Wal DE, Koekman CA, Huisman A, van den Heuvel DJ, Gerritsen HC, Deckmyn H, Akkerman JW, Schutgens RE, Gitz E. Patient autoantibodies induce platelet destruction signals via raft-associated glycoprotein Iba and FcγRIIIa in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013; 98:e70-72.
19. Thachil J. Alternate considerations for current concepts in ITP. *Hematology*. 2013 May 16. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23683944.
20. Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol*. 2011; 152:52-60.
21. Godfrey CL, Terrinoni I, Laffan M, Crawley J, Cooper N. Elevated plasma von Willebrand factor and decreased ADAMTS13 antigen levels in patients with immune thrombocytopenia (ITP) American Society of hematology Scientific meeting 2012 abstract no 1096.

Capítulo 2

Púrpura trombocitopénica inmune en niños y adolescentes

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es uno de los trastornos hematológicos más frecuentes en niños y adolescentes con una incidencia anual de 5,3 casos por cada 100.000 menores de 18 años de edad¹, sin preferencia por sexo, con un pico etario entre los 2 y 4 años de edad², correspondiendo a más del 95% de todas las trombocitopenias diagnosticadas³. A menudo se considera un trastorno hematológico benigno, sin embargo, el 30% de los niños afectados tendrá un curso prolongado y entre el 5% y 10% desarrollará una enfermedad refractaria crónica grave⁴.

En aproximadamente dos tercios de los casos existe el antecedente de infecciones del tracto respiratorio superior, generalmente virales e inmunizaciones con vacunas a virus vivos atenuados (sarampión, rubeola, parotiditis), con un intervalo de dos semanas para el momento del diagnóstico. Los pacientes pediátricos con sospecha clínica de PTI deben ser referidos al médico hematólogo para su adecuada valoración diagnóstica y tratamiento.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El 80 a 90% de los niños se presentan con un episodio hemorrágico agudo, que usualmente remite en poco tiempo (días o semanas) y por definición dentro de los primeros seis meses de evolución⁵.

Los pacientes muestran sangrado moderado o severo, en piel y/o mucosas: petequias, equimosis, epistaxis (25%) y hematuria poco frecuente. El resto del examen físico habitualmente es normal, aunque en el 5 a 10% de los casos puede encontrarse una esplenomegalia leve y adenopatías cervicales inferiores a 1 cm en menores de 5 años. Por lo general, la cuenta leucocitaria y la hemoglobina son normales; sin embargo en presencia de una hemorragia importante el valor de esta última se afectaría. Las manifestaciones hemorrágicas frecuentemente dependen de la importancia de la trombocitopenia⁶.

Si bien la hemorragia intracraneal (HIC) es la complicación más grave de la PTI, afortunadamente es poco frecuente (0,5 a 1%), suele estar relacionada con la severidad y persistencia de la trombocitopenia. En un importante porcentaje se asocia a otros factores de riesgo como traumatismo craneal, procesos infecciosos y el uso concomitante de medicamentos que afectan negativamente la función plaquetaria, por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El tratamiento actual está dirigido a lograr un rápido ascenso del número de plaquetas, a fin de minimizar este riesgo⁶.

El diagnóstico de la PTI se hace por exclusión (Tablas 1 y 2). La evaluación debe incluir: historia clínica detallada, examen físico cuidadoso, hematología completa y valoración del frotis de sangre periférica por el hematólogo.

Una de las posibilidades diagnósticas lo constituye la pseudotrombocitopenia inducida por el anticoagulante ácido etilendiamino tetracético (EDTA, por sus siglas en inglés), que ocasiona agregación plaquetaria y trombocitopenia espuria⁷.

No hay una prueba específica que permita establecer el diagnóstico definitivo de PTI. La respuesta al tratamiento, por ejemplo a la administración de la inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV) y anti D endovenosa, apoya el diagnóstico aunque no excluye una PTI secundaria.

Tabla 1.

Recomendaciones para el diagnóstico de PTI en niños y adolescentes (Modificado de Provan *et al*)⁸

Evaluación básica	Examen de utilidad potencial	Examen de utilidad no validada o incierta
• Historia personal	• Anticuerpos antiglicoproteína	• TPO
• Historia familiar	• Anticuerpos antifosfolípidos (incluyendo anticardiolipina y anticoagulante lúpico)	• Plaquetas reticuladas
• Examen físico	• Prueba de embarazo en adolescentes de sexo femenino	• IgGPa
• Hematología completa y recuento de reticulocitos	• Anticuerpos antinucleares	• Estudio de vida media plaquetaria
• Frotis de sangre periférica	• PCR para parvovirus B19 y CMV	• Tiempo de sangría
• Niveles séricos de inmunoglobulinas*		• Complemento sérico
• Estudio de médula ósea (casos seleccionados)		
• Grupo sanguíneo (Rh)		
• Coombs directo		
• H. pylori [†]		
• VIH [†]		
• VHC [†]		
• CMV		
• VEB		

Rh, Rhesus; **H pylori**, Helicobacter pylori; **VIH**, Virus de inmunodeficiencia humana; **VHC**, Virus de hepatitis C, **PCR** (por sus siglas en inglés), reacción en cadena de polimerasa; **CMV**, Citomegalovirus; **TPO**, Trombopoyetina; **IgGPa**, Inmunoglobulina G asociada a plaquetas. **VEB**: Virus de Epstein-Barr

* Considerar en niños con PTI y recomendado en aquellos con PTI persistente o crónica en su reevaluación.

[†] Recomendado en adultos, independiente de la localidad geográfica.

Tabla 2.**Diagnóstico diferencial de PTI y causas potenciales de trombocitopenia identificadas por historia clínica⁸**

- Condición diagnosticada previamente o de alto riesgo que pueda asociarse con trombocitopenia autoinmune, por ejemplo, VIH, VHC u otra infección; otros desórdenes autoinmunes/inmunodeficiencias (incluyendo lupus eritematoso sistémico); neoplasias malignas (ej., desórdenes linfoproliferativos).
- Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis alcohólica).
- Drogas (prescritas o no), alcoholismo, consumo de quinina (agua tónica), exposición a toxinas ambientales.
- Enfermedades hematológicas incluyendo síndromes mielodisplásicos, leucemias, otras neoplasias, mielofibrosis, anemia aplásica y megaloblástica
- Transfusión (posibilidad de púrpura postransfusional) e inmunizaciones recientes.
- Trombocitopenia hereditaria: Síndrome de trombocitopenia con radio ausente (TAR), sinostosis radioulnar, trombocitopenia congénita amegacariocítica, síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad relacionada con MYH9, síndrome de Bernard-Soulier, enfermedad de von Willebrand tipo IIB.

En los niños con una aparente PTI “crónica” y trombocitopenia moderada se debe considerar la posibilidad de una trombocitopenia hereditaria^{5,6,9}. Esta se sospecha si se presenta desde muy temprana edad, si hay una historia familiar positiva⁷, o hallazgos clínicos característicos y falta de respuesta a la esplenectomía o al tratamiento inmunosupresor. (Tabla 3).

Tabla 3.**Historia y datos clínicos sugestivos de trombocitopenia hereditaria en niños y adolescentes con PTI crónica¹⁰**

- Historia familiar de trombocitopenia
- Historia familiar de leucemia mieloide aguda
- Falla al tratamiento con esteroides y/o IgG EV o Ig anti-D EV
- Diagnóstico de trombocitopenia en el neonato o lactante menor
- Ausencia de cifra normal de plaquetas previo al diagnóstico de trombocitopenia
- Trombocitopenia moderada ($\geq 20 \times 10^9/L$) ocasional
- Trombocitopenia moderada persistente
- Sangrado desproporcionado en relación a la cuenta plaquetaria
- Hallazgos no hematológicos: malformaciones de antebrazo o mano, estatura corta, lesiones cutáneas (ej. eczema o manchas hipercrómicas), hipoacusia, cataratas y disfunción renal

Las trombocitopenias hereditarias pueden clasificarse según el tamaño plaquetario (grande, normal y pequeño) y las mutaciones genéticas asociadas, las cuales incluyen condiciones tales como las macrotrombocitopenias relacionadas a MYH9, síndrome de Wiskott Aldrich y otras como el síndrome de plaqueta gris (Tabla 4).

Tabla 4.**Trombocitopenias hereditarias clasificadas de acuerdo al tamaño plaquetario¹¹***Plaquetas pequeñas (VPM <7fL)*

- Síndrome del Wiskott – Aldrich
- Trombocitopenia ligada al cromosoma X

Plaquetas de tamaño normal (VPM 7 – 11 fL)

- Trombocitopenia con radio ausente
- Trombocitopenia congénita amegacariocítica
- Sinostosis radioulnar
- Desorden plaquetario familiar con malignidad mieloide asociada

Plaquetas grandes/gigantes (VPM >11 fL)

Síndromes MYH9

- Anomalía de May – Hegglin
- Síndrome de Fechtner
- Síndrome de Epstein
- Síndrome de Sebastian

Trombocitopenia Mediterránea

Síndrome de Bernard – Soulier

Síndrome de DiGeorge

Trombocitopenia de Paris–Trousseau/Síndrome de Jacobsen Síndrome de plaqueta gris

VPM: Volumen plaquetario medio; **MYH9:** Gen que codifica para la cadena pesada IIA de la miosina no-muscular.

Los escolares y adolescentes representan el grupo que puede evolucionar con mayor frecuencia a la forma crónica de la enfermedad. Cuando no hay respuesta al tratamiento instaurado o hayan transcurrido de 3 a 6 meses del diagnóstico se recomienda efectuar otros estudios^{5,8} (Tabla 5).

Tabla 5**Evaluaciones recomendadas en niños y adolescentes con PTI sin mejoría, después de 3 a 6 meses del diagnóstico⁸**

- Estudio de médula ósea
- Pruebas para identificar infección (VIH, VHC, H. pylori) si hay sospecha clínica o alta prevalencia local
- AAN
- Pruebas para anticuerpo–AFL: anticuerpo–ACL, anticoagulante lúpico
- Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM)
- Revisión de antecedente de uso de medicamentos

AAN, Anticuerpos antinucleares; **antic-AFL,** Anticuerpos antifosfolípidos; **anti-ACL,** Anticuerpos anticardiolipina.

Evaluación de la médula ósea. Hay consenso en que el aspirado de médula ósea no es necesario en niños con PTI típica de diagnóstico reciente si el manejo incluye observación o tratamiento con derivados plasmáticos, tales como IgG EV o IgG anti – D EV¹⁰ (Tabla 6). La controversia sobre la realización o no de este estudio surge cuando se decide iniciar la administración de corticosteroides, debido a la posibilidad de enmascarar una posible leucemia aguda o una aplasia medular y en consecuencia tratarlas inadecuadamente^{3,5}.

Tabla 6

Indicaciones de aspirado de médula ósea o su repetición en niños y adolescentes con PTI crónica¹⁰

- Cuando no se realizó al momento de descubrirla de acuerdo a los lineamientos de PTI de diagnóstico reciente o no se efectuó antes del inicio del tratamiento con esteroides.
- En ausencia de incremento significativo del número de plaquetas después del tratamiento con IgG EV o Ig anti-D EV.
- Presencia de leucopenia, leucocitosis, cuenta leucocitaria anormal sugestivo de trastorno mielo o linfoproliferativo.
- Detección de leucocitos o precursores mieloides anormales en frotis de sangre periférica.
- Anemia hiporregenerativa aparente.
- Evidencia de macrocitosis inexplicada.
- Anisopoiquilocitosis y/o precursores eritroides en frotis de sangre periférica, sugiriendo mielodisplasia.
- Comprobación de esplenomegalia, hepatomegalia o adenomegalia.
- Aparición de trombocitopenia en el período neonatal o en los primeros meses de vida.
- Cualquier otra causa de disminución de la megacariopoyesis.

Los resultados de un estudio retrospectivo de aspirados de médula ósea realizados en niños con diagnóstico reciente de PTI mostraron que ninguno con hallazgos típicos de laboratorio, definidos como un nivel de hemoglobina, cuenta leucocitaria y de neutrófilos normales para la edad, tenía leucemia. Sin embargo, se observaron casos de leucemia en niños con hallazgos alterados de laboratorio¹².

De manera que el aspirado de médula ósea requiere ser efectuado en casos atípicos de PTI de diagnóstico reciente definidos como aquellos con astenia, fiebre, dolor óseo o articular, anemia inexplicada, neutropenia o macrocitosis⁵.

En casos de PTI persistente o crónica, realizar o repetir un aspirado de médula ósea, particularmente si se considera la esplenectomía. Adicionalmente, en presencia de anemia inexplicada y/o leucopenia asociada con trombocitopenia, se recomienda practicar el aspirado combinado con la biopsia y análisis citogenético para excluir un síndrome mielodisplásico o la evaluación de fragilidad cromosómica para descartar anemia de Fanconi^{10,12}.

Tratamiento

Sólo el 3% de los niños con PTI tienen síntomas clínicamente significativos, tales como epistaxis o hemorragia gastrointestinal grave^{13,14,16,17}. El sangrado severo es más

probable en niños con cuenta de plaquetas inferior a $10 \times 10^9/L^{18}$. Tener precaución en la toma de decisión de la conducta terapéutica de los niños con PTI y vasculitis coexistentes o coagulopatías, como puede observarse en los casos asociados de PTI con varicela. La opinión actual favorece la consideración de múltiples factores al decidir tratar o no tratar a los niños con PTI, incluyendo síntomas de sangrado, el número de plaquetas, el ámbito psicosocial y el estilo de vida así como los perfiles de actividad.

Clasificación clínica.

La clasificación de los niños con PTI según la gravedad de la hemorragia es de uso frecuente para guiarnos y decidir la terapia⁸ (Tabla 7).

Tabla 7.

Grados de severidad del sangrado y conducta a seguir en niños con PTI⁸

Grado	Tipos de sangrado	Conducta
Grado 1	Sangrado menor, pocas petequias (<100 en total) y/o <5 equimosis pequeñas (<3 cm de diámetro), sin sangrado de mucosas	Observación
Grado 2	Sangrado leve, muchas petequias (>100 en total) y/o >5 equimosis grandes (>3 cm de diámetro), sin sangrado de mucosas	Observación o tratamiento en niños seleccionados
Grado 3	Sangrado moderado, hemorragia activa en mucosas, afectación del estilo de vida	Tratamiento para lograr grado 1 o 2 en niños seleccionados
Grado 4	Hemorragia en mucosas o sospecha de una hemorragia interna	Tratamiento

Los estudios confirman que la mayoría de los niños con PTI no tienen graves problemas de sangrado a pesar de poseer un número muy bajo de plaquetas^{13,19,20}. Cabe destacar que la gravedad de las hemorragias mucocutáneas no predice el riesgo de sangrado que pone en peligro la vida, por ejemplo una hemorragia intracraneana,^{16,18} por lo tanto en la elección del tratamiento tener en cuenta además de la presencia de signos cutáneos, otros factores como la cifra de plaquetas circulantes, el perfil de actividad y el ámbito psicosocial.

Conducta expectante, “observar y esperar”

A pesar de las bajas cifras de plaquetas, entre el 80% y el 90% de los pacientes con PTI no suele presentar hemorragias importantes. En consecuencia, la mayor parte de los niños con PTI no requiere tratamiento pudiendo controlarse en forma ambulatoria. La decisión de iniciarlo estará sustentada en las manifestaciones clínicas del paciente más que en el número de plaquetas. Si las hemorragias son leves, ocasionales y no generan trastornos en su calidad de vida, se recomienda observar y esperar. Está contraindicado el uso de AINEs (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenato potásico, entre otros) y las inyecciones intramusculares.

Explicar claramente a los padres y al paciente sobre las características de la enfermedad y esta información es parte esencial del tratamiento. Debe aconsejarse que el niño mantenga una vida normal, sin la práctica de deportes de contacto o actividades que lo expongan a traumatismos severos. Ante cualquier hemorragia importante o hemorragia activa en las mucosas, el paciente será remitido al hospital²¹.

La mayoría de los niños con PTI de diagnóstico reciente sin síntomas de sangrado significativo no recibirán tratamiento farmacológico^{13-15,20,22-24}. Es esencial, por lo tanto, que los padres y los niños con PTI comprendan los riesgos de padecer hemorragias que puedan poner en peligro la vida y estén conscientes también que el tratamiento farmacológico se prescribe a aquellos pacientes en situación de riesgo severo de presentar un episodio de hemorragia grave.

Se han publicado directrices para la terapia inicial de los niños con PTI de diagnóstico reciente, que reflejan la duda de "tratar o no tratar". Las recomendaciones del Grupo de Trabajo del Comité Británico de Estándares en Hematología General establecen²⁵:

- El tratamiento de los niños con PTI de diagnóstico reciente se decide sobre la base de los síntomas clínicos, además de signos cutáneos y no sólo en las cifras de plaquetas.
- La conducta ante los pacientes con enfermedad clínica leve será de observación en condición ambulatoria, independientemente del número de plaquetas.
- La indicación de tratamiento se reserva para aquellos niños con hemorragia aguda y el valor de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$ o los que han presentado afectación de órganos o hemorragias que amenazan la vida, independientemente de la cantidad de plaquetas circulantes.

Hospitalización

El ingreso hospitalario se reserva para aquellos pacientes que tienen hemorragias clínicamente significativas como hemorragias recurrentes, prolongadas o graves; especialmente si están asociadas a trombocitopenia muy extrema (cifra de plaquetas $<5 \times 10^9/L$). A su vez, la presencia de sangrado gingival activo con petequias en el paladar y orofaringe se asocian con alto riesgo de hemorragias graves, por lo que se requiere tratamiento intensivo. Adicionalmente, circunstancias en el ámbito psicosocial como la problemática del niño y la familia, aspectos relacionados al comportamiento de la familia, capacidad y facilidad de comprender, asimilar y cumplir las indicaciones médicas; condición socioeconómica que garantice la adquisición o acceso a los medicamentos en caso de ser prescritos; también será considerada la residencia alejada de un centro de salud.

Tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente

Como se ha señalado, sólo un grupo de pacientes requerirá tratamiento farmacológico, dado el buen pronóstico de la enfermedad en este grupo etario, así como la poca prevalencia de comorbilidades que pudiesen agravar el cuadro clínico^{26,27}.

Las drogas empleadas ocasionan efectos colaterales por lo que el clínico debe utilizarlas racionalmente⁵. Los niños con valores de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ no serán

hospitalizados ni tratados; aquéllos con cifras de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ y con sangrado significativo o $<10 \times 10^9/L$ con sangrado leve deben recibir alguna terapia específica que permita elevar rápidamente la cuenta plaquetaria, según se resume en la tabla 8⁸.

Tabla 8.

Tratamiento inicial de primera línea en pacientes pediátricos con PTI⁸

Estrategias recomendadas de tratamiento	Tasa de respuesta aproximada	Tiempo aproximado para elevación de cifra de plaquetas	Toxicidad	Respuesta sostenida
Observar y esperar	Aproximadamente dos tercios de los niños mejorarán espontáneamente dentro de los primeros 6 meses	Días a 6 meses	Hemorragia prevenible, restricción de actividad, ansiedad	Generalmente las remisiones espontáneas son perdurables
IgG EV: dosis única de 0,8-1g/kg. Se puede administrar una segunda dosis si no hay buena respuesta con la primera	Efectiva en más del 80% de los pacientes	1 a 2 días	Efectos adversos incluyen cefalea (la cual puede ser severa), fiebre, escalofríos	Similar a corticosteroides. Un tercio de los pacientes sufrirán caída de la cuenta plaquetaria por debajo de valores aceptables luego de 2 a 6 semanas
Prednisona a dosis convencional 1-2 mg/kg/d por un máximo de 14 días; 4 mg/kg/d por 3 a 4 días	$\leq 75\%$ de los pacientes responderán dependiendo de la dosis	2 a 7 días	Cambios transitorios de conducta, gastritis y ganancia de peso. Usar con precaución en presencia de infección activa (especialmente varicela) o sangrado gastrointestinal	No se conoce beneficio curativo
Ig anti-D EV: 50-75 ug/kg	50% a 77% alcanzan respuesta plaquetaria dependiendo de la dosis usada	$\geq 50\%$ responden dentro de las primeras 24 horas	Cefalea, fiebre, escalofríos (menos común que con IgG EV). Hemólisis, falla renal (muy rara en ausencia de comorbilidades)	Similar a IgG EV, aunque respuestas más prolongadas han sido descritas con dosis repetidas

Inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV). Es un hemoderivado de uso de primera línea que produce aumento en la cuenta de plaquetas más rápido que los esteroides²⁸. Se recomienda una dosis única de 0,8 a 1 g/kg/dosis y si no hay respuesta a las 48 horas se administra una segunda dosis²⁹.

Esteroides. Permanece como una opción de primera línea en pacientes con trombocitopenia severa sin sangrado grave que amenace la vida del enfermo. Sin embargo los efectos colaterales a largo plazo limitan su uso en pediatría³⁰. Se recomiendan dosis de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día por 14 días, aunque dosis más altas (4 mg/kg/día) por períodos más cortos (hasta 3 a 4 días) son igualmente efectivas^{25,31,32}.

Inmunoglobulina anti-D endovenosa (Ig anti-D EV). Se administra en infusión corta a la dosis de 50 a 75 microgramos/kg/dosis y aumenta rápidamente el número de plaquetas³³. La droga tiene efectos adversos tales como hemoglobinuria, coagulación intravascular diseminada, falla renal y hemolisis intravascular³⁴. Aun cuando la Ig Anti-D sigue siendo recomendada como tratamiento seguro y efectivo de primera línea para niños Rh (+) sin esplenectomía que no presentan anemia, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. ha advertido sobre la poco común pero grave y potencialmente mortal hemolisis intravascular, por lo que su uso ya no es con licencia y no está disponible en algunos países^{33,34}.

La presentación de Ig anti-D para uso EV no se encuentra disponible en nuestro país y en estos casos, no debe utilizarse la presentación de uso intramuscular en sustitución de la misma.

Tratamiento de emergencia.

La conducta en pacientes pediátricos con PTI en situaciones clínicas de sangrado severo de órganos vitales y/o potencialmente mortales (hemorragia intracraneana, sistema gastrointestinal, genitourinario u otras) requiere un abordaje agresivo e intensivo que incluye la combinación de medidas generales y farmacológicas³⁵. Dentro de estas, se cuentan:

- Identificación precoz de signos de alarma por parte de pacientes, padres, representantes y equipo de salud, de elementos clínicos y de laboratorio altamente predictivos de complicaciones hemorrágicas severas, tales como plaquetas $<5 \times 10^9/L$ asociado a traumatismo cráneo-encefálico y/o hematuria³⁶.
- Administración de IgG EV: 0,8 a 1 g/kg/día por 1 a 2 días consecutivos, pudiendo ser extendido a 5 días en caso de sangrado persistente y creciente.
- Esteroides a dosis alta: Metilprednisolona 30 mg/kg/día, máximo 1 g por día, vía EV, 20-30 minutos como mínimo, por 2-3 días consecutivos.
- Terapia transfusional de concentrado de plaquetas en caso de sangrado que comprometa la vida del paciente.

- Si es necesario, considerar el tratamiento con Factor VII activado recombinante (rFVIIa) a la dosis de 35 a 90 $\mu\text{g/kg}$, (máximo 2 dosis con un intervalo de 2 horas)¹⁰.
- Esplenectomía de urgencia en caso de ausencia de respuesta a las opciones anteriores, aunque no es recomendada unánimemente¹⁰.
- Cirugía en el sitio de sangrado en casos justificados y factibles a fin de lograr hemostasia, drenaje de hematomas y control local de sangrado masivo, como por ejemplo, sistema nervioso central (SNC), abdomen, etc.

Medidas generales en PTI crónica y persistente

Son similares a las adoptadas en la PTI de diagnóstico reciente. Muchos niños se mantienen estables clínicamente, con cuentas plaquetarias entre 20 – 30 $\times 10^9/L$, presentando sangrado sólo en caso de traumatismos y/o heridas. En las adolescentes, la menstruación puede ser problemática y en ocasiones debe ser tratada con agentes antifibrinolíticos y medicación hormonal.

Los niños, sus padres, los maestros han de tener conocimiento sobre la vulnerabilidad del paciente al sangrado excesivo ante los accidentes y es recomendable llevar brazaletes, placas, pendones o tarjetas con la información, en caso de emergencia.

Opciones de tratamiento en niños con PTI persistente y crónica.

La mayoría de los pacientes con PTI persistente o crónica no requieren tratamiento, especialmente si el sangrado es escaso o no está presente³⁷

El objetivo terapéutico es mantener un número de plaquetas en nivel hemostático con las terapias de primera línea ya mencionadas, tratando en lo posible de evitar el uso prolongado de esteroides. Las drogas citotóxicas requieren ser usadas cuidadosamente⁸ (Tablas 9 y 10).

Tabla 9
Opciones de tratamiento en niños y adolescentes con PTI persistente o crónica^{8,42}

Tratamientos	Tasa de respuesta	Tiempo de respuesta	Toxicidad	Respuesta sostenida
Dexametasona 28 mg/m ² /día	80% logra una respuesta (Niños y adolescentes)	3 días	Insomnio, cambios de conducta, hipertensión, ansiedad, gastritis, cataratas, neumonía, fatiga, dolor.	Respuestas de corta duración, a menos que los ciclos sean repetidos
ADMP 30 mg/kg/día x 3 días, seguido de 20 mg/kg/d x 4 días	Tan efectiva como la IgG EV, 60% a 100% logran respuesta	2 a 7 días	Mayores efectos colaterales comparados con la prednisona	
Rituximab 100 o 375 mg/m ² /semanal X 4 semanas	31% a 79% respuesta reportada (RC, RP, RM)	Pocas semanas (1-8)	Bien tolerado, pocos efectos colaterales de fácil solución Enfermedad del suero, erupción maculo papular, artralgias, fiebre, prurito, edema de glotis	63% logran RC, de 4 – 30 meses. (Variable en la literatura)
Esquemas de una sola droga o en combinación: Azatioprina Ciclosporina A Prednisona, IgG EV Ig anti-D EV Alcaloides de la vinca Danazol	Cerca del 70% logra respuesta	Días o meses	Los agentes citotóxicos cursan con los efectos colaterales de la terapia aplicada. Potencial carcinogénesis	Respuesta individual
Esplenectomía	Respuesta 60 – 70%.	24 horas	Sepsis post-esplenectomía	80% de los respondedores mantienen respuesta por 4 años.

ADMP: Alta dosis de Metilprednisolona, **RC:** Respuesta Completa, **RP:** Respuesta Parcial, **RM:** Respuesta Menor

Tabla 10
Conductas terapéuticas en niños y adolescentes con PTI crónica¹⁰

Conductas	Drogas/Dosis
A Emergencia ^(a)	IgG, EV, 0,8 g/kg Metilprednisolona EV, 15 a 30 mg/kg/d x 3 días (máximo 1g) Ig anti-D, EV, 50 a 75 µg/kg
B Mantenimiento	Observación/Tratamiento Ig anti-D, EV, 50 a 75 µg/kg cada 3 a 5 semanas IgG EV cada 3 a 4 semanas
C Remisión	Esplenectomía

^(a) En casos seleccionados es posible combinar la terapia con transfusiones de plaquetas

Dexametasona

Hay estudios que indican el beneficio de la dexametasona a la dosis de 28 a 40 mg/m²/día por 4 días en el tratamiento de pacientes con PTI refractaria^{38,39}. La tasa de respuesta en menores de 18 años de edad es del 86% alcanzando niveles de plaquetas de 50 x 10⁹/L en el 67% de ellos con una duración hasta por 26 meses³⁸, sin embargo, se han observado efectos adversos como insomnio, agresividad y pérdida de la atención³⁹.

Dosis alta de metilprednisolona

Ha sido usada como una alternativa a la IgG EV. Se administra por vía oral, en cursos de siete días a la dosis de 30 mg/kg/día durante tres días, seguido de 20 mg/kg/día por cuatro días^{40,41}.

Inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV)

La dosis única de 0,8 a 1 g/kg aumenta el número de plaquetas en más del 80% de los niños, con posibilidad de repetir la dosis dependiendo de la respuesta^{29,30}.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) dirigido contra el antígeno CD20 expresado en los linfocitos B, de amplio uso en PTI de adultos y que ha demostrado ser de utilidad en la PTI crónica y persistente en niños. No hay ensayos aleatorios de rituximab en niños con PTI, pero en 4 estudios de cohortes y 10 informes de casos, hay pruebas de niños con PTI crónica que tienen una tasa de respuesta global del 61%, quienes lograron cuentas de plaquetas >50x 10⁹/L durante más de 1 año, una probabilidad mayor del 80% de mantener la respuesta a los 2 años y en el 26% una respuesta duradera a los 5 años. En la PTI primaria, se ha señalado que no existe una dosis “estándar” para rituximab en niños. Aunque la dosis administrada con más frecuencia permanece en 375 mg/m² durante 4 semanas consecutivas, hay pequeñas series de niños que tuvieron tasas de respuesta similar con una sola dosis de 375 mg/m² o después de regímenes de dosis de 100 mg/dosis para las 4 semanas⁴².

Se ha determinado que la edad, el sexo, la duración de la PTI y el comportamiento previo a otros tratamientos no predice la respuesta al rituximab. Aunque la esplenectomía previa no afecta la tasa de respuesta global, los pacientes que se han sometido al procedimiento tienden a recaer tempranamente. Los niños con respuestas parciales a las terapias alternativas recaen más frecuentemente después del rituximab que aquellos con respuestas completas⁴³.

En un análisis multivariado se mostró que en la PTI primaria la respuesta previa a los corticosteroides predijo mejor resultado⁴⁴.

La reacción adversa más común al rituximab se produce en la primera infusión y se ha reportado fiebre, enfermedad del suero e hipotensión.

La enfermedad del suero es más frecuente en niños que en los adultos y enlentecer la infusión y premedicar con antihistamínicos o corticosteroides puede minimizar estos efectos secundarios. La gravedad de las reacciones disminuye en dosis posteriores.

Se ha informado sobre neumonía, varicela, meningoencefalitis y reactivación de hepatitis C y debido al riesgo de hipogammaglobulinemia, se recomienda cuantificar los niveles de Igs antes de la administración de rituximab y luego anualmente. Si los niveles son anormales, está indicado el suplemento con Ig EV.

Debido a que la mayoría de las vacunas se administran a niños pequeños, es importante tener en cuenta que el uso de rituximab afectará su inmunogenicidad por lo que se recomienda que las mismas se cumplan antes de su administración^{42,45,46}.

Agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO)

La TPO es el factor de crecimiento primario en la regulación de la producción plaquetaria. Recientemente se han desarrollado pequeñas moléculas no peptídicas, agonistas del receptor de la TPO, para ser administradas por vía oral o subcutánea. En ensayos clínicos se han demostrado muy buenos resultados en adultos^{47,48}. En la actualidad están en curso varios estudios en niños, pero aún no se dispone de conclusiones que avalen su uso seguro. De comprobarse su seguridad a largo plazo, estos agentes podrían ser empleados en la edad pediátrica, no sólo en niños con PTI crónica refractaria, sino también en aquellos con PTI persistente y enfermedad sintomática resistente a la terapia de primera línea (Ver capítulo 6).

Esplenectomía electiva

El bazo es el sitio de mayor producción de anticuerpos antiplaquetarios, así como donde se destruye un porcentaje elevado de plaquetas opsonizadas. Aproximadamente el 85% de los pacientes sometidos a esplenectomía, tendrán una respuesta inmediata con aumento de las plaquetas alrededor del 70%, durante 5 años. Las recaídas generalmente ocurren en los dos primeros años después de la intervención, en este caso debe descartarse la presencia de un bazo accesorio para considerar otras terapias alternativas (Rituximab, agonistas de TPO, etc.)⁴⁹.

La esplenectomía, aunque considerada como el tratamiento de elección con potencial curativo, requiere ser diferida el mayor tiempo posible ya que muchos pacientes pueden remitir espontáneamente aún posterior al año del diagnóstico. Dado que los niños menores de 5 años de edad son más susceptibles a la infección masiva de organismos encapsulados se recomienda retrasar la esplenectomía hasta después de esa edad.

Es recomendada en los siguientes casos^{50,51}:

- Niños entre 3 y 7 años con plaquetas $<10 \times 10^9/L$,
- Niños de 8 a 12 años con plaquetas $<10 \times 10^9/L$ y
- Niños con edades entre 8 y 12 años con plaquetas entre 10 y $30 \times 10^9/L$.

Se sugiere realizarla por laparoscopia y prevenir las complicaciones infecciosas, mediante:

- El uso de antibiòticoterapia profiláctica bien con penicilina o un antibiòtico equivalente en el post-operatorio inmediato.
- Después de la cirugía debe administrarse penicilina oral: 125 mg BID, si el niño pesa menos de 20 kg y 250 mg BID si el peso es mayor de 20 kg, por un período de dos años. En nuestro país no disponemos de la penicilina oral por lo que recomendamos la penicilina benzatínica intramuscular mensual 600.000 U, si el peso es menor de 20 kg y 1.200.000 U si es mayor de 20 kg.
- Administrar previamente (al menos 15 días antes) las vacunas contra bacterias encapsuladas, fundamentalmente neumococo, *Haemophilus influenzae tipo b* y *Neisseria meningitidis*, de acuerdo al esquema propuesto por el Primer Consenso Venezolano de Inmunizaciones en pacientes Inmunosuprimidos y actualizado recientemente⁴⁷.

* **H. Influenza tipo b (Hib):** Está indicada, según las pautas habituales, a los 2, 4, 6 y 18 meses, más una dosis adicional previa a la esplenectomía.

En el adolescente y en el adulto se recomienda igualmente una dosis adicional.

* **Neumococo:** La vacuna neumocócica conjugada, está indicada en todos los niños menores de 24 meses en esquema 2, 4, 6 y 15 meses. Estos pacientes se revacunarán a partir de los 2 años de edad con la vacuna 23-valente, dejando un intervalo de 2 meses entre la última dosis de vacuna conjugada y la 23-valente. El objetivo de la revacunación es ampliar la protección a los serotipos no incluidos en la vacuna conjugada. En la actualidad se recomienda la de 13 valencias. En los niños previamente vacunados con la 23-valente se administrarán 2 dosis de vacuna conjugada separadas por un intervalo mínimo de 2 meses. En los adolescentes se debe seguir el mismo esquema⁵².

* **Meningococo:** Los pacientes asplénicos tienen mayor riesgo de infección invasiva causada por bacterias encapsuladas, incluyendo *N. meningitidis* con una mortalidad que va del 40% al 70%. En octubre de 2010, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) aprobó las recomendaciones actualizadas para el uso de la vacuna tetravalente contra los serogrupos A, C, Y y W-135, la cual está disponible en Venezuela; según el siguiente esquema: Dos dosis con un intervalo de 3 meses entre ellas y un refuerzo cada 5 años hasta cumplir 18 años^{53,54}.

Interferon – Alemtuzumab

La terapia con estos agentes no está indicada en niños, por su efectividad no comprobada y su alta toxicidad.

Otras drogas

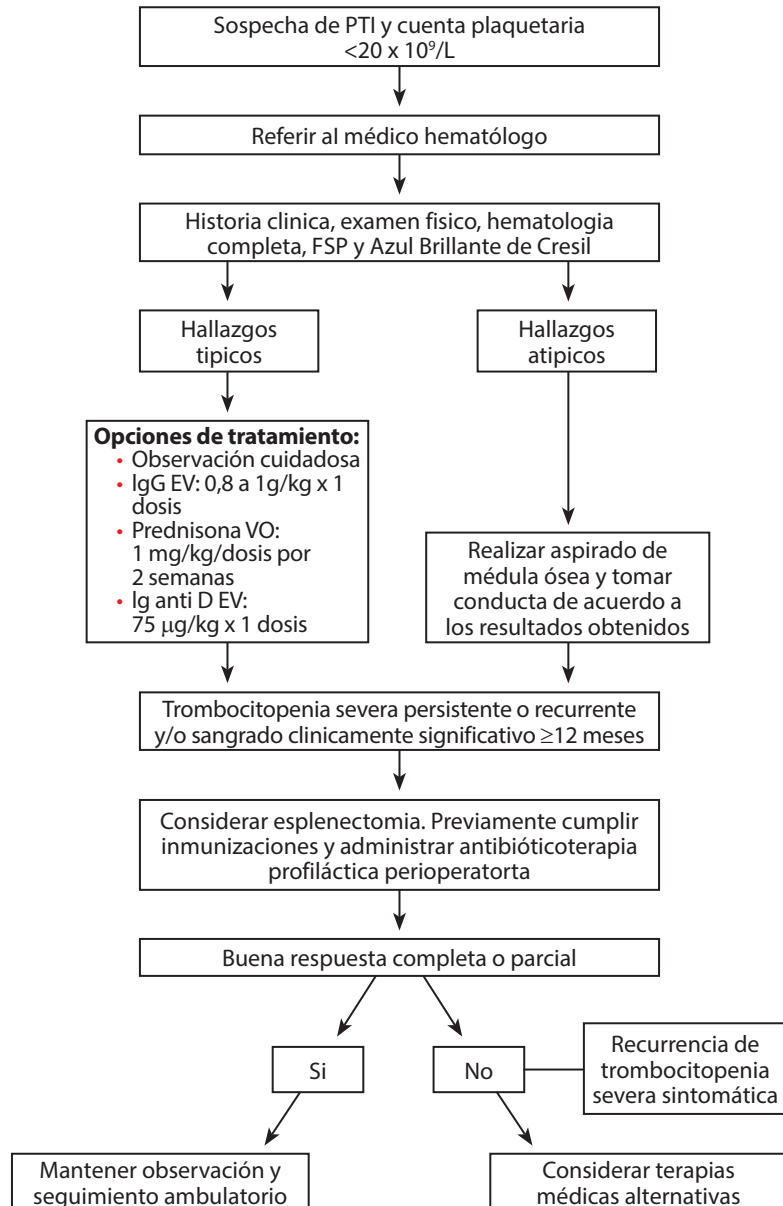
Existe además una tercera línea de tratamiento, disponible para aquellos niños en los cuales la esplenectomía sea rechazada o la misma esté contraindicada. Estos agentes incluyen la azatioprina, ciclofosfamida, danazol, alcaloides de la vinca, dapsona, ciclosporina A, micofenolato de mofetilo o terapias de combinación. La experiencia con estas drogas en niños con PTI crónica refractaria es más limitada, por lo tanto no

existen evidencias sólidas que actualmente avalen la efectividad y seguridad de estos agentes³⁵.

Conclusiones

Siendo la PTI uno de los trastornos hematológicos más frecuentes en la población infantil y la adolescencia, el Consenso Venezolano sobre PTI sugiere el siguiente algoritmo para el procedimiento adecuado de diagnóstico y tratamiento.

CONDUCTA ANTE UN NIÑO O ADOLESCENTE CON PTI



Referencias

1. Terrel DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174–80.
2. Nugent DJ. Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002; 16:27-29.
3. Klaassen RJ, Doyle JJ, Krahn MD, Blanchette VS, Naglie G. Inicial Bone Marrow Aspiration in Childhood Idiopathic Thrombocytopenia: Decision Analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:511-18.
4. Janna M. Journeycake Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:444-449.
5. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24:249-73.
6. Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C, Debray D, Gabolde M, Yvart J, Dreyfus M. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:548-52.
7. Kalpathi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:8-16.
8. 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; 115:168-86.
9. Kottayam R, Rozenberg G, Brighton T, Cohn RJ. Isolated thrombocytopenia in children: thinking beyond idiopathic thrombocytopenic purpura and leukaemia. *J Paediatr Child Health* 2007; 43:848-50.
10. De Mattia D, Del Vecchio G, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L *et al*. Management of Chronic Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: AIEOP Consensus Guidelines. *Acta Haematol* 2010; 123:96-109.
11. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103:390-98.
12. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is Bone Marrow Aspiration Needed in Acute Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura to Rule Out Leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:345-47.
13. Bolton-Maggs P, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350:620-23.
14. Bolton-Maggs P, Moon I. National audit of the management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against UK guidelines: closing the loop-education and re-audit demonstrate a change in practice. *Blood* 2001; 98:58b [abstract].
15. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:253-67.
16. Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M, Kolmannskog S, Nystad T, Stensvold K, Wesenberg F. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17:551-58.
17. Neunert CE, Bright BC, Buchanan GR. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:513-16.
18. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:660-64.
19. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141:683-88.
20. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, *et al*; Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112:4003-4008.

21. Thachil J, Hall GW. Is this Immune Thrombocytopenic Purpura? Arch Dis Child 2008; 93:76-81.
22. Buchanan GR, de Alcon PA, Feig SA, Gilchrist GS, Lukens JN, Moertel CL *et al.* Acute idiopathic thrombocytopenic purpura management in childhood. Blood 1997; 89:1464-65.
23. Dickerhoff R, von Ruecker A. The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. J Pediatr 2000; 137:629-32.
24. Bolton-Maggs PH, Dickerhoff R, Vora AJ. The nontreatment of childhood ITP (or "the art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease"). Semin Thromb Hemost 2001; 27:269-75.
25. Provan D, Newland A, Norfolk D, Bolton-Maggs P, Lilleyman J *et al.* Working Party of the British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. Br J Haematol 2003; 120:574-96
26. Cines D, Blanchette V. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2002; 346:995-1008.
27. Watts R. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. Clin Pediatr 2004; 43:691-702.
28. Cheung E, Liebman HA. Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. Biologics 2009; 3:57-62.
29. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, *et al.* Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25:797-800
30. Yildirim ZK, Büyükavcı M, Eren S, Orbak Z, Sahin A, Karakelleoğlu C. Late Side effects of high-dose steroid therapy on skeletal system in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol 2008; 30:749-53.
31. Provan D, Newland AC. Guidelines for immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2011; 364:580-1.
32. Nugent D. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:97-103
33. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:4190-4207
34. Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, Gernsheimer TB, McCrae KR, Tarantino MD, Bussel JB. RHIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy (CME). Transfusion 2012; 52:1126-36.
35. Comité de Hematología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Púrpura trombocitopénica idiopática. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2003; 101:225-28.
36. Psaila B, Petrovic A, Page L, Menell J, Schonholz M, Bussel J. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. Blood 2009; 114:1477-83.
37. Dasi M, Diaz de Heredia C, Fernandez – Delgado R, Monteagudo E, Repiso R, Sastre A *et al.* Protocolo de estudio y tratamiento de la Púrpura trombocitopénica inmune. An Esp Pediatr 1996; 44:623-31.
38. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. Acta Haematol 1994; 91:1-6.
39. Kühne T, Freedman J, Semple JW *et al.* Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1997; 130:17-24
40. Ozsoylu S, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 1989; 42:431-35.
41. Ozer EA, Yaprak I, Atabay B, Türker M, Akşit S, Sarioğlu B. Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. Eur J Haematol 2000; 64:411-15.
42. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. PLoS One 2012; 7:e36698.
43. Pattel VL, Mahevas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B *et al.* Outcome at 5 years following response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia (ITP). Blood 2012; 119:5989-95.
44. Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK, Jeng M, Thornburg CD, Lambert MP *et al.* Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer 2012; 58:221-25.
45. Ghanima W, Godeau B, Cines D, Bussel J. How I treat immune thrombocytopenia (ITP): the choice between splenectomy or medical therapy as a second line treatment. Blood 2012; 120:960-69.
46. Cooper N, Bussel JB. The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia. Curr Rheumatol Rep 2010; 12:94-100.
47. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT *et al.* AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. N Engl J Med 2006; 355:1672-81.
48. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-71.
49. Wood JH, Partrick DA, Hays T, Ziegler MM. Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr Surg. 2010; 45:140-44.
50. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Acta Paediatr 2004; 93:638-42.
51. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, Ramenghi U, Donato H, Tamminga RY *et al.* Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Pediatr Blood Cancer 2007; 49:829-34.
52. Primer consenso Venezolano de inmunización de pacientes inmunosuprimidos. Sociedad Venezolana de Infectología, Instituto de Medicina Tropical "Dr. Félix Pifano". 2004: 13-26.
53. Recomendaciones Nacionales de Vacunación. Argentina 2012. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. 2012:166-173.
54. Comité Asesor de Vacunas de la A.E.P. Vacunaciones en situaciones especiales. En: Manual de vacunas en Pediatría. 2ª ed. Española; 2001: 417-61

Capítulo 3

Trombocitopenia inmune primaria (PTI) y embarazo

Introducción

La PTI en la embarazada, siempre incrementa el riesgo obstétrico y del recién nacido, por lo cual deberá ser manejado por el hematólogo en conjunto con un equipo multidisciplinario conformado por: obstetra, anestesiólogo, perinatólogo, neonatólogo con el fin de disminuir la morbimortalidad de ambos. En este orden de ideas la revisión correspondiente tiene el objetivo de establecer pautas de diagnóstico y tratamiento en el embarazo, parto y atención al recién nacido, como referencia a las normas de conducta en nuestro país.

Diagnóstico

El procedimiento para el diagnóstico de esta afección en la embarazada debe seguir las mismas pautas que en el adulto, esto implica la exclusión de las causas de trombocitopenia asociadas a complicaciones propias del embarazo (Tabla 1)¹. Las embarazadas con PTI pueden presentarse con diagnóstico reciente o previo al embarazo. Éstas últimas se encuentran bien en remisión o en tratamiento y acudir con recaída o exacerbación del cuadro clínico con la gestación².

Tabla 1

Causas de trombocitopenia específicas del embarazo¹

- *Trombocitopenia gestacional
- *Preeclampsia
- *Síndrome de HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*).
- *Hígado graso agudo del embarazo

En la embarazada, la trombocitopenia puede resultar por múltiples causas, desde desórdenes benignos como la trombocitopenia gestacional hasta condiciones que ponen en peligro la vida, como el síndrome HELLP. El estudio de la trombocitopenia en la gestante debe incluir una correcta historia clínica, exploración física y la revisión del frotis de sangre periférica, con la finalidad de realizar un correcto diagnóstico e indicar el tratamiento específico.

La trombocitopenia es una complicación que suele observarse entre el 5% y el 10% de las embarazadas y en el 75% de los casos está relacionada a la trombocitopenia gestacional (TG)³. La situación de hipertensión en el embarazo y los trastornos inmunológicos, incluyendo la PTI, representan el 21% y 4% respectivamente de las causas de trombocitopenia (Tabla 2)⁴.

Tabla 2

Causas de trombocitopenia en el embarazo (Modificado de McCrae et al⁴).

Trombocitopenia aislada

- Gestacional
- Púrpura trombocitopénica inmune

- Inducida por drogas
- Enfermedad de von Willebrand tipo IIb
- Congénita (May-Hegglin)

Trombocitopenia asociada a enfermedades sistémicas

Específicas de la gestación

- Preeclampsia
- Síndrome de HELLP
- Síndrome de hígado graso agudo

No específicas de la gestación

- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome hemolítico urémico
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome antifosfolípido
- Coagulación intravascular diseminada
- Infección viral (VIH, Epstein-Barr, citomegalovirus)
- Alteración primaria o secundaria de la médula ósea
- Déficit nutricional (vitamina B₁₂, ácido fólico)
- Hiperesplenismo

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; **VIH:** Virus inmunodeficiencia humana

Algunas de estas patologías asociadas al embarazo cursan con trombocitopenia y anemia microangiopática y es importante hacer el diagnóstico diferencial para el correcto tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3

Diagnóstico diferencial entre las enfermedades microangiopáticas en la gestante (Modificado de McCrae et al⁴)

	AHMA	Trombo- citopenia	Coagulo- patía	HTA	Fiebre	Alteración SNC	↑LDH	↑AST/ ALT	IR	Trimestre de aparición
Preeclampsia	+	+	++	+++	-	±	+	+	±	3er T
HELLP	+	+	++	±	-	±	+	+++	±	3er T
PTT	+++	+++	±	±	++	+++	+++	-	±	2do T
SHU	++	++	±	±	±	±	+++	-	+++	Postparto

Abreviaturas. **AHMA:** Anemia hemolítica microangiopática; **HTA:** Hipertensión arterial; **SNC:** Sistema nervioso central; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **AST/ALT:** Aspartato/alanino aminotransferasa; **IR:** Insuficiencia renal; **HELLP:** Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; **PTT:** Púrpura trombótica trombocitopénica; **SHU:** Síndrome hemolítico urémico. +++: severo; ++: moderado; +: leve; ±: aparición infrecuente.

Debido a que la TG es una causa de trombocitopenia frecuente en el embarazo amerita realizar diagnóstico diferencial con la PTI (Tabla 4).

Tabla 4

Diagnóstico diferencial entre trombocitopenia gestacional y púrpura trombocitopénica inmune (PTI) (Modificado de Ramos F *et al*⁵)

	Trombocitopenia gestacional	PTI
Frecuencia	75%	5%
Trimestre de aparición	Segundo/tercero	Primero
Trombocitopenia previa	No	Sí
Cifra de plaquetas	>70 x 10 ⁹ /L	<70 x 10 ⁹ /L
Evolución de la cifra de plaquetas	Estable	Descenso progresivo
Anticuerpos antiplaquetarios	Frecuentemente son negativos	Positivos
Necesidad de tratamiento	No	Sí, con frecuencia

La PTI es la causa más común de trombocitopenia en el primer trimestre del embarazo y sucede aproximadamente en uno de cada 1.000 embarazos, representa el 5% de todas las causas de trombocitopenia durante la gestación^{1,3,6}. Una historia previa de trombocitopenia antes del embarazo ayuda a hacer el diagnóstico, especialmente si ha presentado recuentos plaquetarios menores de 50 x 10⁹/L; debe sospecharse firmemente en aquellas gestantes que presentan una cifra de plaquetas inferior a 100 x 10⁹/L en el primer trimestre con un progresivo descenso a medida que avanza la gestación y con clínica de sangrado.

Recomendaciones para la investigación de PTI en el embarazo

Como en pacientes no embarazadas, el diagnóstico de PTI es de exclusión usando la historia del paciente, el examen físico, los valores hematológicos y la revisión del frotis de la sangre. El examen de la médula ósea solo se indica cuando hay dudas en la causa de la trombocitopenia³.

Se recomiendan pruebas especiales para el diagnóstico de trombocitopenia en el embarazo: investigación de la coagulación (tiempo de protrombina [PT], tiempo parcial del tromboplastina activado [PTTa], fibrinógeno, función hepática que incluye bilirrubina total y fraccionada, albúmina, proteínas totales, gamma-glutamil transferasa y fosfatasa alcalina; anticuerpos antifosfolípidos incluyendo los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico, pruebas inmunológicas de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), pruebas tiroideas, cuantificación de inmunoglobulinas, la revisión del frotis de sangre periférico y reticulocitos^{3,7}.

La determinación de anticuerpo antiplaquetarios no predice la trombocitopenia neonatal a diferencia de la trombocitopenia aloimmune³.

Conducta en la embarazada con PTI

En estas pacientes no está contraindicado el embarazo, aunque suelen ocurrir complicaciones maternas y fetales. Por tal motivo es necesario que exista una colaboración cercana entre los especialistas de hematología, perinatología, obstetricia, neonatología y anestesiología para asegurar un buen resultado del embarazo.

La cuenta plaquetaria en mujeres con PTI puede disminuir mientras que progresa el embarazo por lo cual se necesita supervisión:

1er a 2do trimestre:	Mensual
3er trimestre:	Cada 2 semanas
A término:	Semanal

La decisión para el tratamiento se basa en el riesgo de hemorragia.

Durante el embarazo la necesidad de tratamiento va a depender de la cifra de plaquetas y de la clínica de sangrado. Así, antes de la 36 semana de gestación, en aquellas con cifras de plaquetas superiores a 20 x 10⁹/L y sin sangrado no estaría indicado el inicio de tratamiento, pero cuando la trombocitopenia está por debajo de esta cifra aún sin sangrado se justifica el tratamiento o, si es necesario, producir un incremento a un nivel considerado como seguro para un procedimiento invasivo o quirúrgico^{3,8}.

Por otra parte, cuando la gestación llega a su término deben tomarse medidas para intentar aumentar la cifra de plaquetas por encima de 50 x 10⁹/L. Si en el momento del parto la cifra de plaquetas es superior a 50 x 10⁹/L es factible el parto vaginal sin incremento del riesgo de sangrado y si la cifra es superior a 80 x 10⁹/L se puede realizar una anestesia epidural sin aumentar el riesgo de hematoma^{3,5,8}.

Tratamiento

El objetivo primario estará enfocado en la mejoría de la trombocitopenia en la madre⁶, tomando en cuenta el riesgo de hemorragia que implica esta patología; sin embargo, existen estudios que demuestran que el embarazo puede evolucionar en forma segura con bajo riesgo de sangrado, tanto para el niño como para la madre^{9,10}.

En el caso de pacientes con diagnóstico previo de PTI, aunque no es indicativo contraindicar el embarazo, si debe advertirse sobre las posibles complicaciones maternas y fetales, además de requerir un monitoreo más estrecho y tratamiento adicional específico^{3,8,11}.

Opciones terapéuticas recomendadas

a) Corticosteroides

Prednisona. Se recomienda la dosis más baja con la cual se mantenga una cuenta plaquetaria hemostáticamente efectiva: 10 a 20 mg/VO/OD, pero se puede comenzar con 1 mg/kg/VO/día repartido en dos tomas, disminuyendo

la dosis rápidamente al mínimo necesario. Estas dosis utilizadas durante un tiempo limitado generalmente se consideran efectivas y seguras para la madre; sin embargo, los esteroides tienen el riesgo de incrementar la incidencia de hipertensión inducida por embarazo, diabetes gestacional, y aumento de peso, psicosis, osteoporosis, así como desprendimiento prematuro de placenta, abortos y partos prematuros^{3,6,12-14}.

Aunque la prednisona se metaboliza por la 11-beta hidroxilasa placentaria, las altas dosis de la misma pueden tener efecto sobre la cuenta plaquetaria del feto⁸.

Metilprednisolona. Si hay sangrado activo se recomienda a dosis de 1gr EV OD, durante tres días, si no hay disposición de IgG EV o si hay falla a esta.

b) IgG EV

Cuando es necesario aumentar el recuento plaquetario rápidamente, la terapia con esteroides por vía oral es inefectiva o los efectos colaterales son muy importantes, por lo que se debe considerar el uso de la IgG EV a dosis de 1g/kg de peso, dosis única, por uno o dos días. El porcentaje de respuesta es similar a la de las pacientes no gestantes³, y las cifras de plaquetas permanecerán elevadas o en un nivel hemostáticamente seguro aproximadamente durante un mes, por lo tanto se requerirían varios cursos de tratamiento durante el embarazo⁴.

c) Anti D EV

Se utiliza en pacientes no esplenectomizadas, RhD positivas, a una dosis de 50-75mcrgs/kg, dosis única cada 30 días. Es segura y efectiva (incluyendo al recién nacido). Sin embargo, debe tenerse un monitoreo estrecho del bienestar fetal realizando ecosonogramas, determinación de presencia de ictericia o anemia en el neonato y realizarle test de antiglobulina directo, bilirrubina y hemoglobina en caso de ser necesario^{3,15,16}.

Manejo opcional en caso de falla a la primera línea de tratamiento.

Algunas pacientes que no obtienen respuesta a los esteroides, a la IgG EV o la Anti D, utilizados individualmente, pueden responder a la terapia combinada, especialmente en las semanas previas al parto^{3,8,16,17}.

- Prednisona + IgG EV: Prednisona a dosis de 20 mg/VO/OD combinado con IgG EV a la dosis mencionada. La dosis de IgG EV debe administrarse mensualmente.
- Prednisona + Anti D EV: Prednisona a la menor dosis que mantenga niveles de plaquetas hemostáticamente seguras. La Anti D a razón de 50-75 mcrg/kg, mensualmente.
- Metilprednisolona + IgG EV: Metilprednisolona a dosis de 1g, durante tres días, asociado a IgEV a razón de 1 a 2 g/kg.

Otras terapias

Las terapias con vincristina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina son de uso controversial debido a los efectos sobre el feto^{3,18,19}.

Con respecto a las nuevas alternativas terapéuticas como el romiplostim y eltrombopag, son consideradas por la FDA en la categoría C, y solo se podrían utilizar únicamente si el beneficio es superior al riesgo potencial en el feto. Estas drogas se excretan por leche materna, por lo que debe evitarse su uso en la lactancia o suspender la misma cuando se está administrando la droga^{20,21}.

Esplenectomía

Está indicada en las pacientes que no responden satisfactoriamente a la terapia médica mencionada²². Si es absolutamente necesario realizarla, practicarla por laparoscopia²³⁻²⁴, de preferencia en el segundo trimestre del embarazo, ya que si se realiza previamente puede inducir abortos y en el tercer trimestre, es técnicamente difícil debido a la obstrucción del campo quirúrgico por el útero grávido^{23,25}.

Atención en el parto

Los anticuerpos maternos son capaces de atravesar la barrera placentaria y llegar a la circulación fetal. El nivel de anticuerpos plaquetarios maternos no predice la afectación del feto, debido a que los antígenos fetales son diferentes a los maternos^{26,27}. El recién nacido puede estar o no afectado por la presencia de estos anticuerpos. Dentro de la revisión no se encontraron reportes de aumento de riesgo de hemorragia fetal en útero. Aún cuando la madre esté en remisión, el feto tiene la posibilidad de presentar trombocitopenia neonatal, la cual suele ser de grado variable y evidente hasta en el 50% de la PTI materna. El riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) oscila entre 1% al 3%^{26,27}.

Existen guías internacionales donde se ha tratado de definir los pasos a seguir durante este período. No son definitivas pero sí orientadoras sobre las conductas beneficiosas y contraproducentes a seguir²⁶.

Conducta en el parto

El control se debe realizar durante todo el embarazo, una duda frecuentemente planteada en el médico que atiende a la paciente embarazada con el diagnóstico de PTI y quien se encuentra próxima a la fecha probable de parto es: ¿Qué conducta se debe seguir, "Cesárea" versus "parto vaginal"? Ante esta controversia algunos investigadores recomendaban realizar la cordocentesis o muestra de sangre de cuero cabelludo fetal para la cuenta de plaquetas, pero se llegó a la conclusión que realizar este tipo de análisis era contraproducente y que la incidencia de trombocitopenia severa fetal y neonatal es extremadamente rara. Los eventos hemorrágicos están más relacionados con las técnicas anteriores o con el uso de fórceps, ventosas, y la colocación de electrodos en el cuero cabelludo fetal, con el riesgo de muerte fetal al momento del nacimiento²⁶⁻³⁰.

No hay evidencia que indique que la cesárea sea un procedimiento más seguro para evitar la hemorragia intracraneal en el feto con trombocitopenia comparado con el parto vaginal no complicado^{2,26-28}.

La mayor parte de las manifestaciones de sangrado se presentan alrededor de las 24 a 48 horas del nacimiento, de lo cual se concluye que la vía a seguir estaría definida por las condiciones obstétricas del paciente y no por su conteo plaquetario³.

Niveles seguros de plaquetas para el parto^{2,3,8}.

- Parto vaginal: $>30 \times 10^9/L$
- Cesárea: $>50 \times 10^9/L$
- Anestesia epidural: $>75 \times 10^9/L$

Conducta en los neonatos de madres con PTI

En los recién nacidos a término de madres con PTI suele presentarse trombocitopenia severa en un 3% de todos los casos al momento del nacimiento. Los recién nacidos de bajo peso admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales, desarrollan trombocitopenia neonatal en un 18% a 35%³⁰.

A tal efecto, tener en cuenta:

- Después del nacimiento, la cuenta de plaquetas se realiza de una muestra extraída del cordón umbilical y evitarse las inyecciones intramusculares (Vitamina K) hasta tener el resultado.
- Mantener al recién nacido en observación estricta ya que el nadir de plaquetas suele observarse entre el 2do y 5to día después del nacimiento.
- Efectuar ecosonograma transcraneal en los recién nacidos cuyo cuenta plaquetaria sea menor a $50 \times 10^9/L$.
- Normalmente el recién nacido no requiere tratamiento con esteroides. Se preferirá el uso de la inmunoglobulina endovenosa a 1 g/kg, una o dos dosis, de ser necesario, para producir una respuesta rápida.
- Si existieran manifestaciones de sangrado con una cuenta de plaquetas severamente disminuida, se transfundirán plaquetas en conjunto con la administración de inmunoglobulina a la dosis señalada³⁰⁻³².
- Descartar siempre el diagnóstico de trombocitopenia neonatal aloinmune.

En conclusión, se sugiere en el manejo neonatal:

- No administrar tratamiento en el recién nacido asintomático con plaquetas $>de 50 \times 10^9/L$.
- Si la cuenta es $<de 50 \times 10^9/L$, se sugiere el uso de inmunoglobulina endovenosa a 1 g/kg, una sola dosis; de ser necesario, una segunda dosis.
- Indicar transfusión plaquetaria con inmunoglobulina endovenosa³⁰⁻³² en el recién nacido con hemorragia o plaquetas $<20 \times 10^9/L$.

Analgesia y anestesia

La aplicación de anestesia y analgesia regional se considera en aquellos casos que las pruebas de coagulación son normales y la cuenta plaquetaria es mayor a $80 \times 10^9/L$ ^{3,33-35}. No hay un acuerdo definitivo en cuanto al nivel de la cuenta de plaquetas y un trabajo que lo fundamente con exactitud, pero en la bibliografía revisada se evidenciaron reportes de casos individuales o análisis de pequeños grupos de parturientas con PTI que recibieron anestesia o analgesia regional y la mayoría coincidió que el nivel plaquetario más seguro para la administración de la anestesia axial regional es una cifra mayor de $80 \times 10^9/L$. A las pacientes que requirieron anestesia con un número inferior de plaquetas se les administró anestesia general con opioides³⁶⁻³⁸.

Tromboembolismo venoso (TEV)

El TEV es una de las causas más frecuentes de mortalidad en la gestante, entendiéndose que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad y las embarazadas tienen 4-5 veces más oportunidad de TEV que las no embarazadas; sin embargo solo las mujeres con historia de trombofilia, de TEV previo, historia de abortos y/o pérdidas fetales así como riesgo elevado de TEV en el post-parto ameritan profilaxis con heparina de bajo peso molecular, de manera profiláctica. Este tratamiento puede realizarse con cierta seguridad con recuentos de plaquetas mayores de $50 \times 10^6/L$, pero con cifras más bajas, la paciente amerita tratamiento para incrementar este valor, esto también es valedero para la trombocitopenia relacionada con el síndrome antifosfolípidos³⁹⁻⁴¹.

Referencias

1. Mc Crae KR, Bussel JB, Mannucci PM *et al*. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;282-305.
2. Guidelines for the Investigation and Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults, Children and in Pregnancy. *Br J Hematol* 2003; 120:574-96.
3. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB *et al*: International Consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-86.
4. McCrae K. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17:7-14.
5. Ramos F, Salinas R, Subiat M. Alteraciones hematológicas en la mujer embarazada. XLVIII Reunión Nacional de la AEHH y XXII Congreso Nacional de la SETH. Simposio Trombocitopenia y Gestación. Edición española 2006; 91 Supl 1: 195-200.
6. Fuyimura K, Harada Y, Fujimoto T *et al*. Nation-wide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinician influence in neonates. *Int J Hematol* 2001; 75:426-33.
7. Gernsheimer T. Thrombocytopenia in pregnancy: is it immune Thrombocytopenia or....? *Hematology* 2012, 54th ASH; 198-202.
8. Ministry of Health Malaysia; Academy of Medicine. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura. Clinical Practice Guidelines. Agosto 2006.
9. Won YW, Moon W, Yun YS, *et al*. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intem Med* 2005; 20:129-34.
10. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, Musola M, Memmo A, Franchi M, Pizzolo G. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol* 2006; 85:552-54.

11. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106:2244-51.
12. McCrae K, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80:2697-14.
13. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 95:21-36.
14. ACOG Committee on Practice Bulletins: ACOG Practice Bulletin: thrombocytopenia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67:117-22.
15. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 123:142-46.
16. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM *et al*. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:282-305.
17. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenic in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996; 95:21-26.
18. Rozenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, *et al*. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97:387-94.
19. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard Jones JE, *et al*. Safety of azathioprine in pregnancy inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99:443-46.
20. Hussar D. New drugs. *Nursing* 2009; 35-36.
21. Romiplostim y Eltrombopag en púrpura trombocitopenica immune. En Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 01/06/2011.
22. Gottlieb P, Axsselson O, Bakos O, *et al*. Splenectomy during pregnancy: an option in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:373-75.
23. Butler JP, Durant ST, Frost T. Successful remission of chronic refractory autoimmune thrombocytopenic purpura following non myeloblastic allogenic stem cell transplantation *Bone Marrow Transpl* 2003; 31:621-22.
24. Anglin BV, Rutherford C, Ramus R, *et al*. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: Laparoscopic treatment. *J Soc Laparosc Surg* 2001; 5:63-67.
25. Hardwick Rh, Slade RR, Smith PA, *et al*. Laparoscopic splenectomy in pregnancy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 1999; 9:439-40.
26. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574-96.
27. Hott S, Queirolo A, Rubio G. Púrpura trombocitopenica idiopática y embarazo. Cesárea vs parto vaginal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71:327-332.
28. Razafintsalama T, Coiffic J, Godin O, Lassel L, Chevrant-Breton O, Poulain P. Percutaneous umbilical blood sampling in pregnant women with thrombocytopenia. A propos of 35 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29:176-84.
29. Song TB, Lee JY, Kim YH, Choi YY. Low neonatal risk of thrombocytopenic in pregnancy associated with immune thrombocytopenic purpura. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14:216-19.
30. Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial Hemorrhage in Term Newborns: Management and Outcomes. *Pediatr Neurol* 2009; 40:1-12.
31. Bussel JB, Sola-Visner M., Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009; 33:35-42.
32. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol* 2004; 31:1-14.
33. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 2009; 109:648-60.
34. Tanaka M, Balki M, McLeod A, Carvalho JC. Regional anesthesia and non-preeclamptic thrombocytopenia: time to re-think the safe platelet count. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59:142-53
35. Raynard Ortiz M, Jamart V, Cambray C, Borrás R, Mailan J. Manejo anestésico en una embarazada portadora de purpura trombocitopenica idiopática. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009; 56:185-88.
36. Trimmings AJ, Walmsley AJ. Anaesthesia for urgent splenectomy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Anaesthesia* 2009; 64:226-27.
37. Ramos I, Pacreu S, Fernández C, Gomar C. Analgesia obstétrica en 28 mujeres con purpura trombocitopenica idiopática. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004; 51:378-84.
38. Derudder S, Peyrouset O, Benhamou D. Anesthetic management of 52 deliveries in parturients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007; 36:384-88.
39. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:277-85
40. Dresang LT, Fontaine P, Leeman L, King VJ. Venous thromboembolism during pregnancy. *Am Fam Physician* 2008; 77:1709-16.
41. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:233-39.

Capítulo 4

Púrpura trombocitopénica inmune en adultos.

Introducción

La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es un trastorno hematológico caracterizado por un desbalance entre la producción de plaquetas y su destrucción. En Venezuela se desconocen datos epidemiológicos precisos, pero en países como los Estados Unidos de América, se estima una prevalencia en adultos cercana a 32 por cada 100.000 personas. El 80% de la PTI es generalmente primaria, el 20% restante secundaria. Se han descrito diferentes etapas de la enfermedad: Nueva o *de novo*, persistente, crónica y refractaria. La PTI refractaria cuando la cuenta plaquetaria es $\leq 30 \times 10^9/L$, está asociada con un incremento del riesgo de mortalidad de 4,2 en relación a lo que sucede con otros pacientes con PTI con cuentas plaquetarias mayores y comparado con la población general. Los sangrados fatales y los procesos infecciosos severos son las posibles causas de muerte en pacientes con PTI refractaria. Las infecciones están relacionadas con el uso de agentes inmunosupresores como parte de la terapia de la PTI.

A continuación se pretende dar una aproximación a los conceptos fundamentales y prácticos vinculados con el diagnóstico clínico de la PTI en adultos, las estrategias terapéuticas de primera línea y las alternativas cuando ésta falla. De igual manera, se presenta un aporte realizando un interesante análisis de las evidencias sobre las ventajas y las desventajas del uso de un grupo heterogéneo de nuevas moléculas y viejas drogas usadas en el tratamiento de la PTI crónica y refractaria.

Diagnóstico de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en adultos.

La PTI es un diagnóstico de exclusión puesto que no existe una prueba diagnóstica que pueda ser considerada como el "estándar de oro". De tal manera que el ejercicio clínico inicial consiste en la exclusión de causas no inmunes de trombocitopenia.

Las formas secundarias de la PTI se encuentran asociadas con:

1. Trastornos medulares de carácter maligno o inmune: trastornos linfoproliferativos [la mayoría de los casos han sido reportados en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y/o linfomas no Hodgkin indolentes], síndrome mielodisplásico, leucemia aguda, anemia aplásica y mielofibrosis.
2. Procesos infecciosos agudos y crónicos tales como hepatitis C (VCH) y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
3. Enfermedades autoinmunes: En este caso, la PTI puede ser secundaria a síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, el Síndrome Antifosfolípidos Primario (SAP) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El diagnóstico diferencial de la PTI en estos pacientes es complicado porque puede asociarse con vasculitis, trombocitopenia relacionada con tratamiento inmunosupresor o incluso trombocitopenia inducida por drogas.

4. Enfermedad hepática (por alcoholismo, cirrosis por otras causas).
5. Trombocitopenias hereditarias: (síndrome de Bernard Soulier, enfermedad de von Willebrand tipo IIB)¹⁻³ (descrita con mayor amplitud en la tabla 2 del capítulo de PTI en niños) y otras alteraciones genéticas heredadas como la enfermedad relacionada a MYH9⁴.

Clínica. La mayoría de las veces, los pacientes son asintomáticos, excepto por los signos de sangrado muco-cutáneo. Algunos pacientes manifiestan de forma consistente fatiga, atribuida a la utilización del tratamiento esteroideo, sin embargo está claro que es parte intrínseca de la PTI, siendo más evidente en algunos⁵. Los síntomas constitucionales como pérdida de peso, febrícula, adenopatías periféricas y/o dolores articulares sugieren enfermedad sistémica diferente a la PTI (VIH, VCH, inmunológicas) y el paciente debe ser reevaluado¹⁻³.

Existe un elevado riesgo de complicaciones de tipo vascular, tanto arteriales como venosas. Las más frecuentes son las trombosis *in situ*, el tromboembolismo pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar. El mecanismo subyacente es complejo y multifactorial, donde pueden intervenir: estados de hipercoagulabilidad, activación plaquetaria y el endotelio vascular⁶. Se han descrito series de casos con demencia secundaria a infartos cerebrales múltiples y síndrome coronario agudo en PTI post-esplenectomía^{7,8}.

Evaluación de la hematología, el frotis de sangre periférica (FSP) y las pruebas de coagulación. La hematología debe ser normal excepto por la trombocitopenia aislada. La anemia es una posibilidad directamente relacionada con la duración y el tipo de sangrado debido a la trombocitopenia. En tal sentido, la cuenta de reticulocitos ayudaría a definir la producción vs. el consumo o el incremento de la destrucción plaquetaria. La evaluación exhaustiva del FSP por un médico hematólogo constituye la piedra angular del diagnóstico de PTI¹⁻³.

Hallazgos: Serie roja normal, normocítica normocrómica, la cuenta de las otras líneas hematopoyéticas debe ser normal. La presencia de esquistocitos, microesferocitos, inclusiones citoplasmáticas, sugieren algún tipo de microangiopatía trombótica (MAT) o trombocitopenia microangiopática (TMA) [púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico (típico o atípico)], o anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans). Ausencia de agregación o satelitismo plaquetario (pseudotrombocitopenia inducida por ácido etileno diamino tetra acético (EDTA)). El estudio de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de tromboplastina y fibrinógeno) y los niveles de la lactato deshidrogenasa (LDH) deben estar dentro de los límites normales³.

Médula ósea. No se recomienda como una prueba diagnóstica de rutina. Su ejecución dependerá del juicio clínico individual. Sin embargo, podría estar indicada como herramienta diagnóstica, en el caso de pacientes mayores de 60 años, en presencia de

síntomas sistémicos, refractariedad terapéutica farmacológica o a la esplenectomía^{1,2}. El incremento de fibras reticulares y la clasificación histopatológica internacional de fibrosis en adultos mayores es cada vez más importante.

Prueba para VIH y VHC. La trombocitopenia aislada se puede encontrar en la presentación inicial de la infección por VIH y durante varios años antes del desarrollo del SIDA, siendo clínicamente indistinguible de la PTI clásica¹³⁻¹⁵. La infección crónica por el VHC, con o sin daño hepático, se ha asociado con trombocitopenia. La evaluación serológica rutinaria de ambas pruebas en el paciente adulto con sospecha de PTI está firmemente recomendada, independientemente de los antecedentes personales del mismo⁹⁻¹¹.

Prueba de *Helicobacter pylori*. La prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes adultos con PTI no parece diferente a la reportada en la población general sana de la misma edad y área geográfica. El método de detección en estos estudios fue predominantemente la prueba del aliento con ¹³C-urea¹⁶⁻¹⁹. Sin embargo, estudios en grandes poblaciones establecen que el test de la ureasa en el aliento y la serología (IgG) han demostrado igual sensibilidad y especificidad. El mecanismo de acción estaría vinculado al mimetismo molecular de porciones bacterianas y la glucoproteína IIb/IIIa¹⁹. La prueba serológica es menos sensible y específica y no se recomienda de forma rutinaria. Así mismo, no se sugiere su utilización en niños¹⁹.

Cuantificación de inmunoglobulinas. Es necesaria la cuantificación basal de los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A y M en pacientes adultos y niños con PTI, muy particularmente en los casos de PTI refractaria. El diagnóstico diferencial con PTI secundaria a inmunodeficiencias y trastornos linfoproliferativos es obligatorio.

Prueba de antiglobulina directa (Coombs directo). El 22% de los pacientes con PTI poseen la prueba de Coombs directo positiva independientemente de la presencia de anemia y su interpretación es controversial. No obstante es parte fundamental de las pruebas diagnósticas iniciales^{1,12}.

Grupo sanguíneo y Rh. Sólo tiene valor si se está considerando el tratamiento con Anti-D (Rh)¹.

Anticuerpos antiplaquetarios. La determinación de los anticuerpos antiplaquetarios no se recomienda como prueba rutinaria para el diagnóstico de PTI, por la baja sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos empleados^{3,22}.

Anticuerpos antinucleares, anti-ADN y antifosfolípidos. Su determinación serológica está recomendada. Aunque las pruebas de laboratorio de autoinmunidad, tales como anticuerpos antinucleares y anti-ADN positivos, son comunes en la PTI²⁰, pocos pacientes están propensos a desarrollar condiciones como el LES u otra patología, si no están presentes signos o síntomas adicionales de enfermedades del tejido conectivo. El 5% de los pacientes con LES o síndrome de Sjögren comienzan como una PTI; rara vez en la artritis reumatoide, cuya principal causa de trombocitopenia suele ser más bien del tipo medicamentosa²⁰.

En el 40% de los pacientes con anticuerpos anti-fosfolípidos (AAFL), se detecta anticuerpos anti-glucoproteína IIb/IIIa y el 66% de los portadores de PTI pueden tener anticuerpos anti-fosfolípidos^{22,26}. La presencia de AAFL no resulta predictiva de respuesta a los esteroides o a la esplenectomía. La trombosis ocurre más frecuentemente en aquellos con PTI que simultáneamente resultan positivos para AAFL y anticoagulante lúpico^{21,22,25,26}.

Anticuerpos antitiroideos. La PTI puede asociarse con la presencia de anticuerpos dirigidos a otros tejidos, órganos y sistemas. Los anticuerpos contra el tejido tiroideo se detectan hasta en un 40% de los afectados con PTI. El 25% de los pacientes con PTI tiene de forma simultánea, hipotiroidismo subclínico o asintomático e incluso hipertiroidismo clásico, de tal manera que la determinación de TSH y anticuerpos anti-tiroideos son suficientes para establecer enfermedad tiroidea concomitante^{1,28}.

Pruebas diagnósticas para enfermedades virales agudas y persistentes. Las infecciones crónicas causadas por citomegalovirus y parvovirus B-19 provocan ocasionalmente trombocitopenia indistinguible de la PTI y en caso de creerlo conveniente, podría sugerirse su determinación por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{1,27}. Estas pruebas serían de ayuda diagnóstica opcional de acuerdo al cuadro clínico individual.

Manejo de la PTI del adulto ¿A quién tratar?

El tratamiento rara vez está indicado en pacientes con cuenta de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/L$, a excepción de aquellos casos con sangrado debido a disfunción plaquetaria u otro defecto hemostático, en los anticoagulados, sometidos a procedimientos quirúrgicos, traumatismos o con estilo de vida que predisponga al trauma²⁹.

Los pacientes mayores de 60 años y con antecedentes de sangrado previo tienen más alto riesgo, sobre todo con cuentas de plaquetas menores a $30 \times 10^9/L$.

En un estudio de 310 pacientes se indicó el tratamiento si las cuentas de plaquetas eran menores de $30 \times 10^9/L$ y sólo fue reportada una muerte por hemorragia³¹.

En un meta-análisis de 17 estudios, el riesgo de hemorragia fatal ajustado a la edad con cuenta por debajo de $30 \times 10^9/L$ se estimó en 0,4% para menores de 40 años, 1,2% para pacientes de 40 a 60 años y del 13% para los mayores de 60 años³².

En general, al momento de decidir un tratamiento deben tomarse en cuenta los siguientes factores: predisposición al sangrado, extensión del mismo, medicamentos que pueden ocasionarlo, actividad y estilo de vida, otras enfermedades, trastornos de ansiedad, acceso a la atención médica inmediata, edad, tolerancia a los efectos colaterales y posibles intervenciones quirúrgicas³³.

Debe considerarse además, las preferencias del paciente cuando se discuten las opciones terapéuticas.

Tratamiento de primera línea en adultos con PTI de novo. El objetivo, más que corregir la cuenta de plaquetas a niveles normales, es lograr un valor seguro que evite el sangrado mayor o detenga la hemorragia:

- En adultos con un número de plaquetas por debajo de $30 \times 10^9/L$, el riesgo de sangrado es mayor³⁴.
- Vigilar sin intervención terapéutica aquellos pacientes sin evidencia de sangrado y cuya cuenta plaquetaria es mayor a $30 \times 10^9/L$.

A causa de la toxicidad de los medicamentos disponibles se impone obviar el uso de drogas innecesarias en pacientes asintomáticos con trombocitopenia moderada. Las guías actuales sugieren iniciar el tratamiento solamente en presencia de sangrado³⁵.

a) Esteroides. Se ha reconocido que los esteroides constituyen el tratamiento de primera línea más apropiado. Además del efecto inmunosupresor, reduce el sangrado independientemente de la cuenta de plaquetas por medio de un efecto directo sobre los vasos sanguíneos.

Prednisona. La dosis de 1 mg/kg de peso (0,5-2 mg/kg) diario aumenta la cuenta de plaquetas en el 75% de los adultos que la reciben como tratamiento inicial, la mayoría de las respuestas ocurre entre 7 a 10 días y la falta de aumento significativo en el número de plaquetas después de 3 semanas de tratamiento se considera falla al mismo (Ver el diagrama de flujo, figura 1)³⁶.

Esta secuencia de tratamiento está basada en la probabilidad de respuesta y riesgo asociados a cada tratamiento. Hay consenso general internacional en cuanto al tratamiento con esteroides y esplenectomía.

Debido a que los pacientes están en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el uso de esteroides (aumento de apetito, aumento de peso, ansiedad, insomnio, cambios de humor, hipertensión arterial, necrosis avascular, psicosis, cataratas, insuficiencia adrenal y aumento del riesgo de infecciones), la prednisona debe ser reducida y luego suspendida en los pacientes que responden (plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$) después de 3 a 4 semanas (Ver figura 1). Se recomienda seguir un esquema piramidal el cual consiste en: reducir semanalmente 20 mg hasta llegar a 40 mg/día, luego 10 mg por semana hasta llegar a 20 mg/día y luego 5 mg por semana hasta omitir el tratamiento³⁷.

Cuando se emplean los esteroides por varias semanas es conveniente el uso de inhibidores de la bomba de protones o sucralfato. No se recomiendan los inhibidores H2 como la famotidina y similares, por interferir con la función plaquetaria.

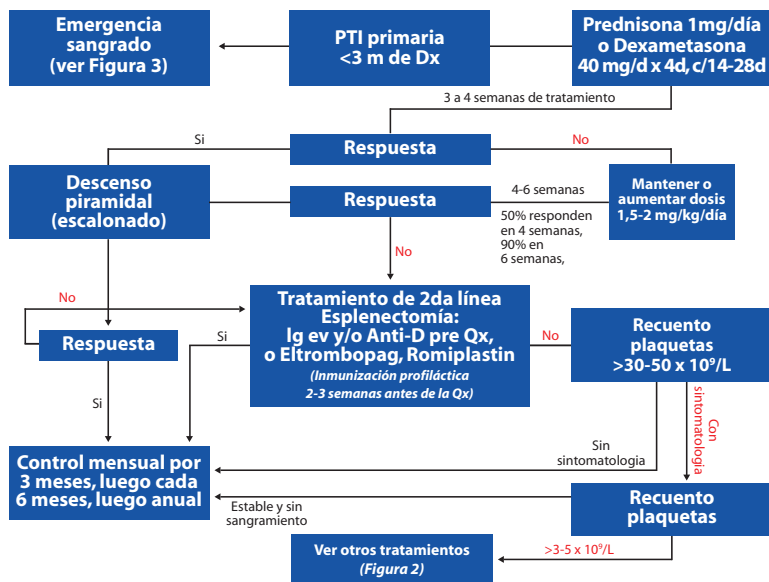
En aquellos pacientes en los que la cuenta plaquetaria asciende rápidamente a más de $600 \times 10^9/L$ y tienen riesgo trombótico puede administrarse con precaución el ácido acetilsalicílico.

Con este esquema de esteroides se obtiene buena respuesta inicial de 50% a 60%, en tanto que las tasas de remisión a largo plazo, luego de discontinuar el tratamiento, son de 10% a 20%.

Dexametasona. Tiene utilidad en el tratamiento de primera línea de la púrpura inmune. La elección de prednisona o dexametasona se basa fundamentalmente en la experiencia del médico ya que en los momentos actuales, no se han reportado los resultados de los estudios aleatorizados que comparan de forma prospectiva a estas drogas. Se administra en forma de pulso a la dosis de 40 mg VO o EV, diariamente por 4 días en cursos de 14-28 días. La respuesta inicial se observa después de 12-14 días y el pico de la misma ocurre después de 4-28 días³⁸.

Siguiendo este esquema, el grupo GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto*) inició un primer estudio piloto prospectivo en un solo centro, que se basó en la eficacia de los pulsos de esteroides en reducir la producción de inmunoglobulinas en desórdenes clonales de células B, la vida media prolongada con relativa buena tolerabilidad y el bajo costo del producto. Este estudio incluyó a 37 pacientes con PTI severa en edad comprendida entre 20 y 65 años, a los que se les administró dexametasona en pulso de 4 días,

Figura 1
Diagrama de Flujo. Tratamiento de la PTI



cada 28 días por 6 ciclos. La tasa de respuesta fue de 89,2% y la supervivencia libre de recaídas fue de 90% a 15 meses. El promedio de las respuestas fue de 26 meses (6-77 meses)³⁹.

El segundo estudio, multicéntrico y del mismo grupo GIMEMA incluyó a 95 pacientes con PTI severa en edades comprendidas entre 2 a 70 años, a los cuales se les administró dexametasona en pulsos de 4 días, cada 14 días x 4 ciclos. Noventa pacientes completaron los 4 ciclos. La tasa de respuesta fue de 85,6% y fue similar en pacientes clasificables por edad. La supervivencia libre de recaídas a 15 meses fue de 81%, el 74,4% de los pacientes presentó respuestas prolongadas³⁹.

En ambos estudios el tratamiento se toleró bien y actualmente se realiza un ensayo comparativo entre prednisona a dosis convencional y dexametasona. Más recientemente se han reportado los resultados de un estudio prospectivo que evaluó la seguridad, eficacia y duración de la respuesta en PTI tratada en primera línea con dexametasona 40 mg/día x 4 días, EV en combinación con una dosis baja de rituximab de 100 mg EV semanalmente x 4 semanas con respuesta de 90,5% a los 28 días y respuesta sostenida a los 6 meses de 76,2% y tasas de recaídas de 15,8%, comparado con 30% y 62,5% respectivamente, para los controles históricos con prednisona ($p=0,005$ y $p=0,004$ ⁴⁰.

Metilprednisolona: La metilprednisolona a altas dosis en forma de pulsos, se recomienda en casos de emergencia o si hay coexistencia de otras alteraciones del sistema inmune (ej: lupus eritematoso sistémico en actividad) (ver figura 2)⁴¹.

Inmunoglobulina endovenosa (Ig EV): En las dos décadas pasadas se han hecho numerosos ensayos con altas dosis de inmunoglobulinas como tratamiento inicial de la PTI, con porcentajes de respuesta similares a la de los esteroides, aunque con mayor rapidez que con estos últimos. La inmunoglobulina posee efectos secundarios de intensidad variable: alergias, cefalea, escalofríos, fiebre, muy rara vez meningitis aséptica, falla renal y trombosis. Requiere de premedicación y de un tiempo de infusión prolongado y es una forma de tratamiento costosa, por lo que no se recomienda su uso rutinario, sino en aquellos casos de emergencia o en los que se necesite el aumento rápido de la cuenta de plaquetas o en pacientes con contraindicación para el empleo de esteroides⁴² (ver figura 2).

Inmunoglobulina anti-D: De acuerdo con los resultados de dos estudios en los cuales se administró a la dosis de 75 µg/kg por vía EV en vez de 50 µg/kg, se obtuvieron respuestas rápidas en 1 a 3 días¹³. Puede ser infundida en corto tiempo y las respuestas son comparables a las obtenidas con inmunoglobulina endovenosa⁴³. Su administración demanda de la realización del grupo sanguíneo, prueba de

Coombs y cuenta de reticulocitos, y puede ser apropiada para pacientes Rh⁺ no esplenectomizados. Amerita premedicación para reducir el riesgo de escalofríos/ fiebre. Está contraindicada en caso de anemia hemolítica autoinmune (AHA). En algunas situaciones se han visto complicaciones como hemólisis intravascular, coagulación intravascular diseminada (CID), falla renal⁴⁴.

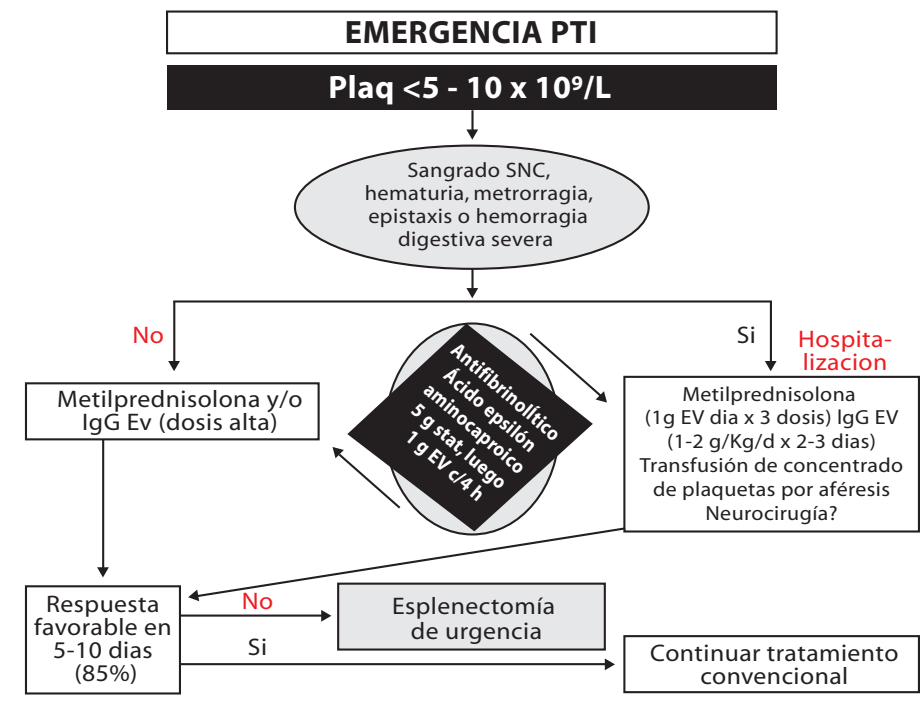
Manejo de la emergencia en la PTI

Se debe considerar la hospitalización de todos los pacientes que se presenten con cuenta de plaquetas por debajo de $10 \times 10^9/L$, hasta que se obtenga un efecto terapéutico beneficioso.

La terapia de emergencia está indicada en todo aquel con PTI y alto riesgo de sangrado mucocutáneo profundo, interno, en el sistema nervioso central o que ameriten procedimientos quirúrgicos. En el resto de los pacientes la conducta puede ser ambulatoria (Figura 2).

Figura 2

Tratamiento de la PTI en situaciones de emergencia



Observaciones:

- El factor de riesgo más importante es la edad (>60 años) e historia previa de sangrado.
- Si las plaquetas son $>30 \times 10^9$, la probabilidad de sangrado severo es menor.
- En situaciones de riesgo de vida, considerar todas las opciones disponibles.
- Seleccionar la estrategia en base a la relación riesgo/beneficio.

Se deben adoptar medidas generales para disminuir el sangrado entre las que se incluyen:

- a. Interrumpir drogas que afecten la función plaquetaria o hemostática (ej., ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ácidos grasos omega 3, vitamina E, anticoagulantes, AINEs, entre otros). En algunas circunstancias, las drogas anticoagulantes orales o la medicación antiplaquetaria es necesaria (ej: en pacientes con *stent* que requieren ácido acetilsalicílico o clopidogrel).
- b. Control de la presión arterial.
- c. Medidas para minimizar el riesgo de trauma.
- d. Inhibición hormonal de las menstruaciones.
- e. Disposición de medidas para disminuir el sangrado de la cavidad oral como el uso de antifibrinolíticos tales como el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico, los cuales pueden ser útiles para prevenir sangrados recurrentes; sin embargo su eficacia no se ha evaluado en ensayos aleatorios de PTI⁴⁵.

El ácido épsilon aminocaproico se administra a una dosis de carga de 100 mg/kg, máximo 5 gramos, por vía EV en 30 a 60 minutos seguido por 5 gramos cada 6 horas por vía EV u oral (máximo 24 gramos diarios) o ácido tranexámico 500 mg VO o EV cada 8 horas.

Se recomienda el uso de metilprednisolona a la dosis de 1 g diario, por 3 días consecutivos en infusión EV lenta de 1 a 2 horas. En estos casos de emergencia, la inmunoglobulina endovenosa (Ig-EV) a la dosis de 1 g/kg diario por dos días o 400 mg/kg x día x 5 días. Se puede usar la combinación de estos dos agentes y la asociación de esteroides aumenta la respuesta a la inmunoglobulina EV y disminuye las reacciones relacionadas con la infusión.

Recientemente se ha demostrado que la combinación de múltiples agentes como esteroides + inmunoglobulina endovenosa + vincristina puede ser efectiva en pacientes que no responden a uno o dos agentes. El esquema a emplear sería: metilprednisolona en forma de pulsos a altas dosis: 1 gramo por vía EV diario por 3 días + inmunoglobulina a 1 g/diario EV por 2-3 días + vincristina 2 mg EV en bolo lento (ver figura 3)¹.

La transfusión de plaquetas está indicada sólo después de trauma craneal o en caso de sangrados que ponen en peligro la vida.

Tratamiento secundario en PTI crónica en adultos: análisis de la evidencia

Cuando un paciente con PTI entra en una fase crónica al no responder favorablemente al tratamiento inicial, generalmente inmunosupresores y en menor proporción altas dosis de inmunoglobulina G o Anti-D, surgen varias preguntas que el médico hematólogo debe responder: ¿Está el paciente en condiciones de ser tratado médicamente?, ¿Es el paciente candidato a esplenectomía? ¿Qué tratamiento se

debe emplear? Estas preguntas no son fáciles de responder, en razón de que existen publicados más de 20 tipos de tratamiento para la PTI crónica y la mayoría de ellos no están soportados fehacientemente por ensayos clínicos de alto poder estadístico y niveles de evidencia superiores^{46,47}. El objetivo primordial del tratamiento en esta etapa, es mantener una cuenta de plaquetas segura para prevenir o detener hemorragias y obtener una calidad de vida aceptable, con una mínima toxicidad inducida por drogas.

En base a lo anteriormente expuesto, se considera que un análisis metodológico de los tratamientos publicados en PTI crónica, utilizando los fundamentos de la Medicina Basada en la Evidencia, pudiera orientarnos hacia una conducta terapéutica apropiada, que posea efectos favorables, mínimas reacciones adversas y mejoría en la calidad de vida del paciente.

Cálculo del Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT). Este parámetro es una medida de efecto y revela el número de pacientes a tratar para obtener un resultado deseado, es el inverso de la reducción absoluta del riesgo (1/RAR). De la misma forma que se calcula el número necesario para hacer daño o para dañar (NNH), en este análisis como gran parte de los estudios no posee grupo control necesario para el cálculo del NNT, se tomó el mismo número de pacientes con cero eventos buenos, el % de reducción del riesgo es el mismo pero muestra el NNT (o el NNH según sea el caso). Para el cálculo rápido del NNT/NNH se empleó la tabla "Quick Calcs" online (www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm).

Relación NNT/NNH

Indica el efecto favorable de la droga en contraposición de los efectos adversos de la misma, mientras menor sea la relación, más beneficio se obtiene con el tratamiento; por el contrario, mientras mayor sea la relación, los efectos adversos van influyendo sobre el tratamiento. Para su interpretación se usó una clasificación empírica de acuerdo a los valores obtenidos: NNT/NNH <0,30=Buena; NNT/NNH 0,30-0,99=Regular; NNT/NNH >1=Pobre.

La relación NNT/NNH es una medida apropiada que pudiera orientar para tratar, desde el punto de vista médico, la PTI crónica es lo que implica en primer lugar si el NNT es menor que el NNH el paciente puede ser tratado y si el NNH es menor que el NNT lo más recomendable es no tratarlo. En resumen mientras menor sea la relación NNT/NNH el tratamiento es más beneficioso para el paciente (Figura 3).

Las revisiones sistemáticas en la práctica clínica, contienen una gran cantidad de información y son más apropiadas que los ensayos individuales para describir el verdadero efecto clínico de una intervención. Los resultados expresados en unidades estadísticas tradicionales en estas revisiones sistemáticas no pueden ser aplicadas inmediatamente a la práctica clínica, por el contrario, el NNT si posee esa característica. El cálculo del NNT se obtiene fácilmente al obtener el inverso de la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) la cual es la diferencia entre la proporción de eventos de un grupo experimental y un grupo control o comparativo. El NNT

puede ser aplicado a diferentes resultados cuando estos son de expresión binaria (respuesta–no respuesta), su empleo puede ser reportado en eficacia del tratamiento, eventos adversos (en estos casos se usa el NNH, H del inglés *harm*), intervención profiláctica o de prevención de eventos⁴⁸.

La PTI es una enfermedad de curso generalmente benigno, con baja mortalidad⁴⁹ y con excepción de la esplenectomía, en gran parte de los casos el tratamiento es ambulatorio. Como en la mayoría de los pacientes el beneficio es mayor que el riesgo, es posible realizar múltiples ensayos clínicos de tratamiento, en la búsqueda de alternativas a la refractariedad de los esteroides, que puedan lograr un mejor pronóstico. No obstante, la respuesta favorable por tiempo prolongado, a los diferentes esquemas terapéuticos solo alcanza un promedio de 40%⁵⁰.

El diseño de los estudios clínicos en PTI muestra una falta general de rigurosidad en los ensayos terapéuticos, con bajo poder estadístico que no permiten establecer conclusiones definitivas⁵¹. Por tal motivo, la decisión de escoger determinado tratamiento, está usualmente basada en la experiencia y preferencia del médico porque la evidencia científica disponible, en su mayoría no está apoyada por estudios de alto nivel de significación clínica y estadística¹. Los metaanálisis realizados en PTI crónica del adulto, pueden ofrecer ayuda para fundamentar conclusiones o pautas definitivas de tratamiento y algunas guías de tratamiento basadas en la evidencia pueden ser útiles en la toma de decisiones clínicas apropiadas en el manejo de la PTI⁵². El objetivo del presente trabajo fue aplicar el reporte de las medidas de efecto (RAR, NNT y NNH) en el estimado del beneficio/perjuicio de un determinado tratamiento sobre la PTI.

Material y métodos

La investigación se enfocó en la selección de los artículos científicos publicados de los diferentes tratamientos en PTI en los cuales estaba presente un grupo placebo o comparativo como control. Se seleccionaron 30 artículos entre los años 1992 a 2011 utilizando como buscadores: *PubMed-Medline*, (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), *Google Académico* (scholar.google.com/), la *Colaboración Cochrane* (www.cochrane.org) y resúmenes obtenidos en congresos recientes (*meeting abstracts de la American Society of Hematology, ASH*).

Los parámetros para la selección de los mencionados artículos fueron escogidos según la terminología en inglés *Medical Subject Heading* (MeSH) bajo los siguientes criterios: 1) PTI primaria, inmune, autoinmune o idiopática, 2) diseño tipo estudio aleatorio doble ciego placebo controlado (ADPC), estudio placebo controlado (APC), estudio comparativo de tratamiento y 3) estudios con más de 15 pacientes. Las revisiones, grupos de trabajo sobre PTI (*Task forces*), guías de tratamiento o artículos agregativos (metaanálisis) no fueron objeto del presente estudio.

Cálculo del NNT/NNH

El NNT, es el inverso de la reducción absoluta del riesgo (1/RAR) entre el grupo experimental y el control; de la misma forma se calcula el NNH [reacciones

adversas, usando los criterios de toxicidad común de efectos adversos (CTCEA)]⁵³ tomando en cuenta los efectos adversos entre el grupo experimental y el control. Su cálculo se realizó empleando el programa estadístico Quick Calcs en línea (www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm). En algunos artículos fue imposible determinar el NNH porque no se especificaba claramente los efectos adversos. Es importante acotar que los resultados expresados en este estudio se refieren al NNT inicial puesto que este puede ser modificado por variables como el grupo control, el tiempo o duración de una respuesta al tratamiento y el intervalo de confianza al 95% (IC95%).

A continuación se detallan las fórmulas para el cálculo de la RAR, el NNT, el IC95% y el NNH:

$$\text{RAR} = (\text{proporción eventos grupo control}) - (\text{proporción eventos grupo experimental})$$

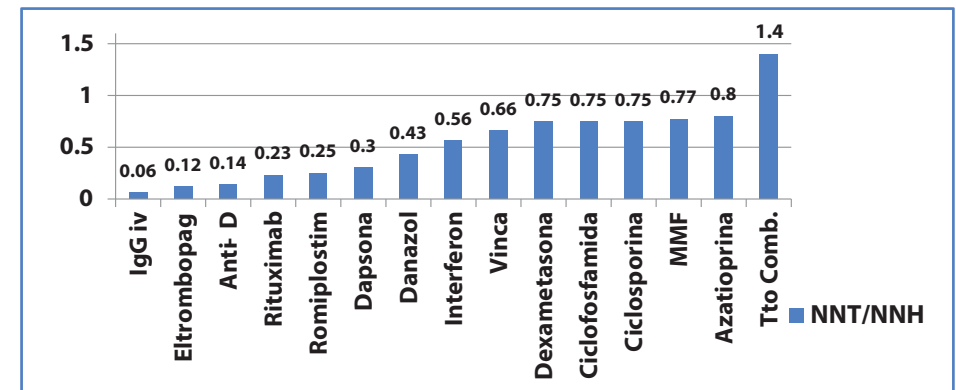
$$\text{NNT} = \frac{1}{(\text{proporción eventos grupo control}) - (\text{proporción eventos grupo experimental})} = \frac{1}{\text{RAR}}$$

$$\text{NNH} = \frac{1}{(\text{proporción eventos adversos grupo control}) - (\text{proporción eventos adversos grupo experimental})}$$

$$\text{IC95\% NNT (NNH)} = \frac{1}{\text{IC95\% RAR}}$$

Figura 3.

Relación NNT/NNH en las diferentes drogas utilizadas en el tratamiento de adultos con PTI crónica.



Interpretación: NNT/NNH <0,30=Buena; NNT/NNH 0,30-0,99=Regular; NNT/NNH >1=Pobre

Si se toman en cuenta los valores de referencia para la figura anterior, se puede inferir que la relación NNT/NNH discrimina tres grupos de medicamentos: el primero con NNT/NNH bueno (IgG EV, eltrombopag, Ig anti-D, rituximab y romiplostim), un segundo grupo con una relación NNT/NNH regular (dapsona, danazol, interferon, alcaloides de la vinca, dexametasona, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetil y azatioprina) y un tercer grupo con una pobre relación NNT/NNH cuya referencia es el tratamiento combinado, asumiendo que se potencia la respuesta plaquetaria, pero también se suman los efectos adversos y en este caso los riesgos son mayores que los beneficios a obtener.

En relación con el costo/beneficio de los diferentes tipos de tratamiento, hay medicamentos con una relación elevada (eltrombopag, romiplostim, IgG vía EV, ciclosporina e interferon alfa), un segundo grupo con un costo/beneficio moderado (IgG anti-D, rituximab, danazol y micofenolato mofetil) y un tercer grupo cuyo costo/beneficio es bajo (prednisona, azatioprina, alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, dapsona y dexametasona) (Tabla 1).

Resultados

De acuerdo con este análisis, las drogas más recomendadas para tratar adultos con PTI crónica refractaria a esteroides, serían en orden de efectividad y seguridad: la Ig G vía EV, eltrombopag, inmunoglobulina anti-D, romiplostim y rituximab, aunque se debe acotar que este grupo posee un costo/beneficio elevado a moderado; otro grupo de medicamentos serían poco recomendable o recomendable bajo precaución, porque posee una relación NNT/NNH regular, lo que implica presencia notable de reacciones adversas, además de un costo/beneficio variable (dapsona, danazol, dexametasona, micofenolato mofetil, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, interferon y alcaloides de la vinca) y finalmente, el tratamiento combinado no es recomendable porque los efectos adversos superan los beneficios a obtener (Tabla 1).

Tabla 1.

Resultados de las medidas de efecto obtenidas en diferentes modalidades de tratamiento en PTI

Autor (año publicación)	Tratamiento	Tipo de análisis	Nº pacientes	Duración del tratamiento	RAR (%) (IC 95)	NNT (IC 95)	NNH (IC 95)	NNT/NNH	Comentarios*
Cheng <i>et al.</i> (2011) ⁵⁴	Eltrombopag	ADPC	197	6 meses	51,10 (38,01-64,19)	2 (1,6-2,6)	10 (5,3-38,5)	0,20	Beneficio neto
Bussel <i>et al.</i> (2009) ⁵⁵	Eltrombopag	ADPC	114	6 semanas	38,64 (22,67-54,61)	3 (1,8-4,4)	76	0,04	Beneficio neto NNH grado 3-4 E.A.

Bussel <i>et al.</i> (2007) ⁵⁶	Eltrombopag ³⁰				16,32 [(-3,0)-35,64]	6	9	0,77	50 mg dosis apropiada
	Eltrombopag ⁵⁰	ADPC	118	43 días	59,66 (39,86-79,45)	2 (1,3-2,3)	9	0,22	
	Eltrombopag ⁷⁵				71,80 (53,80-89,80)	2 (1,1-1,9)	48	0,041	
Bussel <i>et al.</i> (2011) ⁵⁷	Romiplostim	ADPC	22	12 semanas	88,24 (72,92-103,55)	2 (1,0-1,4)			No enfatizan efectos adversos
Kuter <i>et al.</i> (2010) ⁵⁸	Romiplostim	Comparativo vs tto. estándar	234	52 semanas	42,25 (33,18-58,31)	3 (1,7-3,1)	7 (3,6-55,1)	0,42	Mejor Romiplostim Beneficio neto
Saleh <i>et al.</i> (2010 ASH) ⁵⁹	Romiplostim	APC	18	15 semanas	83,33 (62,25-104,42)	2 (1,0-1,6)	6	0,33	Beneficio neto
Miyazaki <i>et al.</i> (2010 ASH) ⁶⁰	Romiplostim	ADPC	34	12 semanas	70,45 (44,45-96,45)	2 (1,0-2,2)	10	0,20	Beneficio neto
Boccia <i>et al.</i> (2010 ASH) ⁶⁶	Romiplostim	Comparativo vs Tto estándar y vs incidencia esplenec.	85	52 semanas	15,21 [(-2,06)-32,48]	7	5 (2,3-85,4)	1,4	Mejor Romiplostim menor incidencia de fracaso y de esplenectomía Beneficio parcial
					37,68 (18,37-57,0)	3 (1,8-5,4)	5 (2,3-85,4)	0,6	
Kuter <i>et al.</i> (2008) ⁶¹	Romiplostim	ADPC Comparativo Esplenec. vs No esplenec.	125	24 semanas	76,47 (65,60-87,33) 38,10 (23,4-52,78) 56,21 (38,72-73,70)	2 (1,1-1,5) 3 (1,9-4,2) 2 (1,4-2,6)			Mejor Romiplostim. NNT favorable en no esplenectomizados No enfatizan efectos adversos
Kane <i>et al.</i> (2010) ⁶²	IgG e.v.	Comparativo vs Anti-D	53	No esocífica	11,93 [(-10,87)-34,92]	9	3 (1,6-7,7) 54	3 0,16	No hay diferencias Beneficio parcial
Shagoli <i>et al.</i> (2008) ⁶³	IgG e.v.	Comparativo vs Anti-D	81	72 hrs	21,25 (7,44-35,05)	5 (2,8-13,4)			Mejor IgG e.v. No enfatizan efectos adversos
Bussel <i>et al.</i> (2004) ⁶⁴	IgG e.v.	Comparativo vs similar	97	7 días	14,84 [(-5,37)-35,04]	7			Igual efecto No enfatizan efectos adversos
Godeau <i>et al.</i> (2002) ⁶⁵	IgG e.v.	Comparativo IgG-PRD vs MPRD-PRD	122	18 días	8,81 [(-7,44)-25,06]	11			Mejor IgG-PRD No enfatizan efectos adversos

Godeau <i>et al.</i> (1999) ⁶⁶	IgG e.v.	Comparativo vs dif. dosis	37	8 días	45,61 (17,15-74,08)	2 (1,3-5,8)	10	0,20	Beneficio neto Mejor 1g/Kg/d
George <i>et al.</i> (2003) ⁶⁷	IgG anti-D	Comparativo vs PRD Esplenec vs no esplenec	70	12 meses	19,0 [(-2,65)-40,65] 4,6 [(-18,40)-27,58]	6 22	16	0,38	Beneficio parcial Mejor anti-D No diferencias esplenec. vs no esplenec.
Newman <i>et al.</i> (2001) ⁶⁸	IgG anti-D	Comparativo vs dif. dosis	27	21 días	20,78 [(-12,02)-53,58]	5	10	0,5	Beneficio parcial Mejor 75µg/Kg/d
Scaradavou <i>et al.</i> (1997) ⁶⁹	IgG anti-D	Comparativo vs edad y esplenec. vs no esplenec	156	No especifica	15,68 (5,09-26,27) 3,29 [(-8,74)-15,32]	7 (3,8-19,6) 31			Mejor en jóvenes y en no esplenectomizados No enfatizan efectos adversos
Vizcaino <i>et al.</i> (1992) ⁷⁰	IgG anti-D	Comparativo vs Ig policlonal y Esplenec. vs no esplenec.	40	30 días	30,22 [(-0,81)-61,25] 16,61 [(-17,70)-50,93]	4 7			Mejor anti-D. Mejor respuesta no esplenectomizados y en niños No enfatizan efectos adversos
Zwaginga <i>et al.</i> (2010 ASH) ⁷¹	Rituximab	Comparativo 3 dif. Dosis (dosis 1 vs dosis 2 y dosis 1 vs dosis 3)	105	6 meses	2,86 [(-20,41)-26,12] 5,71 [(-17,66)-29,09]	35 18			No hay diferencias No enfatizan efectos adversos
Hasan <i>et al.</i> (2009) ⁷²	Rituximab	Comparativo vs dif dosis vs DifTtos	36	26 semanas	41,67 (5,49-77,84) 12,50 [(-26,04)-51,04]	3 (1,3-18,2) 8			No hay diferencias No enfatizan efectos adversos
Zaja <i>et al.</i> (2010) ⁷³	Dexamet.	Comparativo + Rituximab vs Dex sola	103	6 meses	26,73 (7,93-45,53)	4 (2,2-12,6)	24	0,16	Mejor Rituximab + Dex NNH grado 3-4 E-A Beneficio neto
Bae <i>et al.</i> (2010 ASH) ⁷⁴	Dexamet.	Comparativo vs PRDSN	151	4 años	12,91 [(-0,76)-26,59]	8	25	0,32	No hay diferencias Beneficio parcial
Sikorka <i>et al.</i> (2004) ⁷⁵	Vinca alcaloides	Comparativo vs PRD	22	8 semanas	14,29 [(-28,50)-57,07]	7			Mejor Vinca sola
Fujimura <i>et al.</i> (1996) ⁷⁶	Interferon alfa2b	Comparativo vs dif dosis	50	8 semanas	13,33 [(-14,62)-41,29]	8			Mejor dosis baja No enfatizan efectos adversos
Kappers-Klune <i>et al.</i> (2001) ⁷⁷	Ciclosporina	Comparativo Vs PRD- esplenec. y no esplenec.	20	98 días	10 [(-35,39)-53,39]	10	5	2	Alta toxicidad No beneficio

Hou <i>et al.</i> (2003) ⁷⁸	MMF	Comparativo Esplenec. vs no esplenec.	21	24 semanas	7,14 [(-37,29)-51,57]	14			No enfatizan efectos adversos Mejor no esplenectomizados
Vancini-Califani <i>et al.</i> (2008) ⁷⁹	Dapsona	Comparativo Esplenec. vs no esplenec.	52	21 meses	68,97 (52,13-85,80)	2 (1,2-1,9)			No enfatizan efectos adversos Mejor no esplenectomizados
Pamuk <i>et al.</i> (2002) ⁸⁰	Esplenect.	Comparativo vs PRD	150	33 meses	45,66 (28,99-62,32)	3 (1,6-3,4)			No enfatizan efectos adversos Mejor esplenectomía
Stasi <i>et al.</i> (1995) ⁸¹	Esplenect.	Comparativo Vs PRD	121	92 meses	35,76 (21,94-49,58)	3 (2,0-4,6)			No enfatizan efectos adversos Mejor esplenectomía
Schiavotto <i>et al.</i> (1993) ⁸²	Esplenect.	Comparativo vs edad	490	3 meses	13,70 (1,95-25,46)	8 (3,9-51,4)			No enfatizan efectos adversos Mejor en jóvenes

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; NNT: Número Necesario a Tratar, NNH: Número Necesario para Dañar (Harm), *A menos que se especifique el NNH se calcula tomando en cuenta todos los grados de Eventos Adversos (E.A.); IC 95: Intervalo de Confianza del 95%; ADPC: Aleatorio Doble ciego Placebo Controlado; APC: Aleatorio Placebo Controlado; MMF: Micofenolato Mofetil; PRD: Prednisona; PRDSN: Prednisolona; MPRD: Metilprednisolona.

Un análisis más selectivo del presente estudio permitió agrupar los diferentes tratamientos en agonistas de la trombopoyetina o trombopoyéticos, las inmunoglobulinas, los inmunomoduladores y la esplenectomía como se resume a continuación:

- Los estudios con trombopoyéticos (Eltrombopag, romiplostim) presentaron alto nivel de evidencia, con un beneficio neto: mejor NNT, intervalos de confianza aceptables y mejor relación beneficio/perjuicio que aquellos de diseño inferior.
- Al analizar el tratamiento con inmunoglobulinas, no se obtuvieron diferencias notables en el NNT (6 para IgG endovenosa y 7 para IgG anti-D), en la mayoría de ellos el beneficio fue parcial, apreciándose una mayor presencia de efectos adversos al emplear IgG anti-D. Con la inmunoglobulina anti-D el NNH fue de 13 (por cada 13 pacientes tratados con anti-D, uno presentó efectos adversos) y con la IgG endovenosa el NNH fue 22.
- En el grupo inmunomoduladores, al emplear rituximab el beneficio fue neto solo o al asociarse con dexametasona; con los alcaloides de la vinca, el Micofenolato Mofetil (MMF) y la dapsona, el beneficio fue variable y la

ciclosporina que mostró una alta toxicidad (NNH menor que NNT). Se observó en todos los tratamientos un NNT favorable en el grupo no esplenectomizado, al igual que una menor tendencia a realizar la esplenectomía en estudios con NNT bajo, el NNT fue mejor en los adultos jóvenes (menores de 40 años) comparados con los de mayor edad.

- La esplenectomía tuvo un NNT promedio de 5 (uno de cada 5 pacientes respondió a la esplenectomía) lo que indica una respuesta favorable a este procedimiento. El beneficio de un determinado tratamiento sobre un control o grupo comparativo es usualmente expresado como riesgo relativo, reducción relativa del riesgo o razón de posibilidades (*odds ratio*).

Estas variables han sido utilizadas ampliamente tanto en estudios clínicos como epidemiológicos. Sin embargo, como expresión del efecto para la toma de decisiones clínicas es más significativo el uso del NNT, el cual tiene la ventaja de que une la significación clínica y la estadística y puede ser apreciado fácilmente por los médicos porque traslada los resultados de la investigación clínica a la práctica⁸³. No obstante pocas revisiones sistemáticas o metaanálisis utilizan estas medidas de efecto, a pesar de su simplicidad y su importancia en la toma de decisiones clínicas, como ejemplo se puede mencionar que de treinta y dos revisiones sistemáticas desde el año 2000 en adelante, solo una reporta resultados usando el NNT⁸⁴. Como medida de efecto el NNT revela el número de pacientes que es necesario tratar para obtener un resultado, para prevenir un evento (NNT para profilaxis) o un beneficio (NNT para tratamiento). Al añadir el intervalo de confianza del 95% al NNT (se construye como el inverso del IC 95% de la RAR), es factible inferir la magnitud y la significación del resultado. Cuando el IC 95% del NNT no es estadísticamente significativo, como sucede y uno de sus límites es negativo, el NNT puede ser representado sin este parámetro⁸⁵ y sugiere que en algún momento pudo no haber diferencias significativas con el grupo control o comparativo.

En el caso de los trombopoyéticos, a pesar de un NNT promedio favorable, la duración del tratamiento y su seguimiento no permite establecer conclusiones definitivas sobre su efectividad, puesto que los eventos adversos severos (grado 3-4) todavía están reportados en fase 3 del tratamiento, habría que esperar los efectos a largo plazo y la incidencia de algunos de ellos como trombosis, incremento de fibras de reticulina en médula ósea y daño hepático entre otros⁸⁶.

En el resto de los agentes terapéuticos el beneficio fue variable, pero conservan su opción como alternativa de tratamiento porque la relación beneficio/perjuicio es favorable.

Por lo anteriormente expuesto, se evidencia en el análisis individual de los tratamientos revisados que el NNT puede ser fácilmente calculado en los estudios

aleatorios placebo controlado. En los ensayos comparativos para el cálculo del NNT, se asume como grupo control aquel considerado como tratamiento estándar o situación más frecuente (en el caso de esplenectomía, los no esplenectomizados sería el grupo estándar).

Aunque el NNT ha demostrado ser una medida de efecto con un alto significado estadístico y clínico, Smeeth y colaboradores señalan que aún persiste entre los médicos, los pacientes y grupos interesados en salud pública la tendencia a creer que una intervención es deseable cuando su efectividad es presentada como reducción en el riesgo relativo más que cuando los mismos estudios son presentados como NNT⁸⁷. No obstante, dadas las ventajas de la RAR y el NNT en la toma de decisiones clínicas, ellas deberían ser reportadas conjuntamente con las otras medidas de riesgo para el tratamiento en la PTI o en cualquier trabajo observacional con resultados binarios o dicotómicos⁸⁸.

Referencias

1. Provan D, Stasi R, Newland A *et al*. International Consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-186.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T *et al*. Standardization of terminology, definitions and decisional criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) in adults and children. Report from an International Working Group. *Blood* 2009; 113:2386-2393.
3. Cines D. The Immune Thrombocytopenia Syndrome: A Disorder of Diverse Pathogenesis and Clinical Presentation. *Hematol Oncol Clin North Amer* 2009; 23:1275-1297.
4. Valduni C, Savola A, Seri M, Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *Thromb Haemost* 2013;11:1006-19.
5. McMillan R, Bussel JB, George JN, *et al*. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008; 83:150-54.
6. Crary S and Buchanan G. Vascular complications after splenectomy for hematological disorders. *Blood* 2009; 114:2861-2868.
7. Ahn Y, Horstman L, Jy W, Jiménez J, Bowen B. Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2002; 107:337-344.
8. Ozner M, Ahn Y, Hostian L, Jy W, Kolodny L, Myerburg R. Chronic platelet activation and acute coronary syndrome in 13 middle-aged patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 1997; 3:46-53.
9. Palekar NA, Harrison SA. Extrahepatic manifestations of hepatitis C. *South Med J* 2005; 98:1019-1023.
10. Pyrsopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:71-78.
11. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR *et al*. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009; 169:357-363.

12. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA *et al.* The ITP syndrome: a diverse set of disorders with different immune mechanisms. *Blood* 2009; 113:6511-6521.
13. Walsh C, Krigel R, Lennette E *et al.* Thrombocytopenia in homosexual patients. Prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103:542-545.
14. Rossi G, Gorla R, Stellini R *et al.* Prevalence, clinical, and laboratory features of thrombocytopenia among HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990; 6:261-269.
15. Peltier JY, Lambin P, Doinel C *et al.* Frequency and prognostic importance of thrombocytopenia in symptom-free HIV-infected individuals: a 5-year prospective study. *AIDS* 1991; 5:381-384.
16. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
17. Graham DY, Kimura K, Shimoyama T *et al.* *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future options. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6 (Suppl 1):S1-S4.
18. Russo A, Eboli M, Pizzetti P *et al.* Determinants of *Helicobacter pylori* seroprevalence among Italian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:867-873.
19. McCrae KA. *Helicobacter pylori* and ITP: many questions, few answers. *Blood* 2004; 103:751-752.
20. Altintas A, Ozel A, Okur N *et al.* Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24:163-168.
21. Karpatkin S, Lackner HL. Association of antiplatelet antibody with functional platelet disorders. Autoimmune thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and thrombopathia. *Am J Med* 1975; 59:599-604.
22. Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE *et al.* Different specificities of platelet-associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992; 79:1441-1446.
23. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:557-573.
24. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL *et al.* Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *Am J Hematol* 2006; 81:391-396.
25. Atsumi T, Furukawa S, Amengual O *et al.* Antiphospholipid antibody associated with thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 2005; 14:499-504.
26. Stasi R. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1990; 84:4203-4208.
27. Stasi R, Willis F, Shannon M, Gordon-Smith E. Infectious Causes of Chronic Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23:1275-1279.
28. Fogarty P. Chronic Immune Thrombocytopenia in Adults: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23:1213-1221.
29. Yong R, Han ZC. Pathogenesis and management of ITP. An update. *Int J Hematol* 2000; 71:18-24
30. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77:31-33
31. Vianelli N, Valdre L, Fiacchini M. Long term follow up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001; 86:504-509.
32. Cohen Y, Djulvegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet count. *Arch Intern Med* 2000; 160:1630-1638.
33. Portiejie JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001
34. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet count. *Arch Intern Med* 2000; 160:1630-1638.
35. British Committee for Standard in Hematology. General Hematology Task Force (2003) Guidelines for the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura (ITP) in adult, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574-596.
36. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:504-522.
37. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99; 4-13.
38. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1560-1564.
39. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Ggliotta L *et al.* Therapy with high dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109:1401-1407.
40. Gómez-D, Tarín L, Moreno B, Jaime J, Ceballos A, Ruiz-Arguelles G, *et al.* High response rate to low dose rituximab plus high dose dexamethasone as frontline Therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Hematol* 2013; 90:494-500.
41. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998; 103:1061-1063.
42. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune mediated thrombocytopenic purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelets transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol* 2008; 83:122-125.
43. Newman G, Novoa M, Fodero EM. A dose of 75 ug/Kg/d of IV anti-D increase the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 ug/Kg/d in adults with thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112:1076-1078.
44. George J, Raskob G, Vesely S. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti D with routine care. *Am J Hematol* 2003; 74:161-169.

45. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood* 2005; 106:2244-2251.
46. Boccia R, Kuter DJ, Rummel M, Macik G, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BJ, Wang X, Lizambri R. The effects of romiplostim or standard of care (SOC) on splenectomy and treatment failure of patients who had immune thrombocytopenia (ITP) for less than or equal to one year. 52nd ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010. (3702), poster board III-481).
47. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Tratamiento de la purpura trombocitopénica inmune crónica. Buscando algo mejor. *Invest Clin* 2009; 50:95-108.
48. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126:712-720.
49. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-2554.
50. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Tratamiento de la purpura trombocitopénica inmune crónica. Buscando algo mejor. *Invest Clin* 2009; 50:95-108.
51. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura-The changing therapeutic landscape. *N Eng J Med* 2006; 355:1643-1645.
52. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-4207.
53. Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE). Version 4.0, May 28, 2009 (U.S Department of Health and Human Services). NCI guidelines for investigators (March 28, 2011). <http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronicapplications/docs>.
54. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:393-402.
55. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A *et al*. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373:641-648.
56. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B *et al*. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2007; 357:2237-47.
57. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarra DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, Wang YM, Nie K, Jun S. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2011; 118:28-36.
58. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik G, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BJ, Wang X, Berger DP. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Eng J Med* 2010; 363:1889-1899.
59. Saleh M, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim (N-Plate) in children with chronic refractory ITP. 52nd ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010 (1443, poster board I-423).
60. Miyazaki K, Shirasugi I, Ando K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K *et al*. Evaluation of romiplostim in a randomized placebo controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia (ITP). 52nd ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010 (3704, poster board III-483).
61. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullakart V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN *et al*. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:395-403.
62. Kane I, Ragucci D, Shatat IF, Bussel JB, Kalpathi R. Comparison of intravenous immune globulin and high dose anti-D immune globulin as initial therapy for childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010; 149:79-83.
63. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, Faranoush M, Ehsani MA. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr* 2008; 75:1231-1235.
64. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, Varon D, Brenner B, Gillis S, Angilillo A, Kulkarni R, Abshire TC, Kelleger J. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanism of action, and impact on quality of life. *Thromb Haemost* 2004; 91:771-778.
65. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrere F, Zini JM, Bassompierre F, Cheze S *et al*. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:23-29.
66. Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: result of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999; 107:716-719.
67. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D, Lyons RM, Cobos E, Towell BR, Klug P, Guthrie TH. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol* 2003; 74:161-169.
68. Newman Gc, Novoa MV, Fodero EM, Lesser LM, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 µg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/Kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112:1076-1078.
69. Scaradavou A, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JB. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89:2689-2700.
70. Vizcaino G, Diez-Ewald M, Arteaga-Vizcaino M, Torres E. Use of anti-D IgG or intramuscular polyvalent human immunoglobulin in the treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Invest Clin* 1992; 33:165-174.
71. Zwaginga JJ, Van der Holt R, Biemond BJ, Boekhorst PAW, Levin M, Vreugdenhil A, Huijgens PC, Brand A, van der Griend R, Luten M, Proijt H, de Weerd O, van Pampus E, Zweegman S, Hollestein R, Koene H. Interim analysis on a Dutch HOVON multicenter randomized open label phase II trial on

- 3 rituximab dosing schemes in chronic ITP patients. 52nd ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010 (2514, poster board II-394).
72. Hasan A, Michel M, Patel V, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Leonard J, Bussel JB. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: three different regimens. *Am J Hematol* 2009; 84:661-665.
73. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, Vianelli N *et al*. Dexamethasone plus rituximab yield higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:2755-2762.
74. Bae SH, Ryoo HM, Lee WS, Joo YD, Lee KH, Lee JH, Lee JH *et al*. High dose dexamethasone vs conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. 52nd ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010 (3687, poster board III-466).
75. Sikorska A, Slomkowski M, Marlanka K, Konopka L, Gorski T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 2004; 26:407-411.
76. Fujimura K, Takafuta T, Kuriya S, Abe T, Akatsuka J, Yasunaga K *et al*. Recombinant human interferon alpha-2b (rh IFN alpha-2b) therapy for steroid resistant idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 1996; 51:37-44.
77. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114:121-125.
78. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, Ji X, Wang X, Zhang M. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003; 70:353-357.
79. Vancini-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapson as a second line treatment in non splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008; 19:489-495.
80. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydin Y, Ulku B, Aktuglu G, Akman N. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81:436-440.
81. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436-442.
82. Schiavotto C, Rodeghiero F. Twenty years experience with treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single department: results in 490 cases. *Haematologica* 1993; 78(6 suppl 2):22-28
83. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310:452-454.
84. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147:521-527.
85. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317:1309-1313.
86. Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol* 2010; 47:289-298.
87. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999; 318:1548-1551.
88. Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies. *Stat Med* 2010; 10:2137-2148.

Capítulo 5

Esplenectomía en adultos con PTI

Introducción

Aun con la aprobación de nuevas moléculas para el tratamiento de la PTI crónica y/o refractaria, la esplenectomía sigue siendo el tratamiento de segunda línea en estos casos. Este procedimiento quirúrgico ha sido empleado con distintos resultados. Los médicos deben ajustar la decisión terapéutica en función de la individualización de cada caso, tomando en cuenta la historia de episodios hemorrágicos, las comorbilidades, las expectativas del paciente y su disponibilidad para realizar el procedimiento quirúrgico. La esplenectomía está indicada en pacientes con trombocitopenia severa y sintomática refractaria al tratamiento de primera línea tras un seguimiento al menos de 6 meses. En caso de sangrados severos podría realizarse con mayor premura. La tasa de morbilidad de la esplenectomía es del 33%, en relación con factores como la obesidad y edad avanzada. Las complicaciones más frecuentes son pleuropulmonares, hemorragias y trombosis.

Los objetivos de los tratamientos de segunda línea para la PTI son:

- a) Incrementar el número de plaquetas.
- b) Alcanzar un nivel plaquetario hemostático.
- c) Intentar la inducción de una remisión prolongada.

En términos generales, se debe considerar la esplenectomía en estos pacientes con:

- PTI severa (cuenta de plaquetas $<10 \times 10^9/L$).
- Alto riesgo de hemorragias (cuenta de plaquetas $<30 \times 10^9/L$).
- Requerimiento continuo de terapia esteroidea¹.

El 80% de los pacientes con PTI responden a la esplenectomía, y el resultado se mantiene en el 66% de ellos, sin requerimientos de terapias adicionales por lo menos durante 5 años³. Después de la esplenectomía, el tiempo aproximado para conseguir algún tipo de respuesta varía entre uno y 24 días. Muchos pacientes que no alcanzan el efecto completo pueden experimentarlo parcial y transitorio². Aproximadamente el 14% de ellos no reacciona y el 20% recae a las semanas, meses o años después de la esplenectomía³.

Consideraciones en el preoperatorio

1. Se recomienda hacer la esplenectomía con una cuenta plaquetaria igual o mayor a $80 \times 10^9/L$, y como alternativa la transfusión plaquetaria preoperatoria, para pacientes con cuenta plaquetaria menor a $20 \times 10^9/L$, y en aquellos que no se logró comprobar refractariedad al uso de Ig EV o glucocorticoides por vía oral o EV. Estos medicamentos se pudieran utilizar como profilaxis preoperatoria⁴.
2. Los pacientes esplenectomizados poseen un mayor riesgo de contraer infecciones difíciles por gérmenes encapsulados como el *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*, en consecuencia requieren ser vacunados de manera profiláctica, con la vacuna polivalente anti-neumocócica,

anti-meningocócica C conjugada y anti-*H. influenzae* b (Hib) y vacuna antigripal, preferiblemente 4 semanas antes de la esplenectomía, aun cuando se puede hacer 2 semanas antes, y luego ser revacunados cada 3 a 5 años con la vacuna antineumocócica, o de acuerdo con las recomendaciones locales. Repetir la vacuna antimeningocócica tetravalente a los dos meses de su primera administración. En pacientes que han recibido Anti CD-20 (Rituximab) dentro de los 6 meses previos a la esplenectomía, la vacunación puede no ser efectiva y ésta se recomienda una vez que ocurra la recuperación de la población linfocitaria B^{5,6}.

3. En pacientes esplenectomizados, el beneficio de la utilización profiláctica y crónica de antibioticoterapia, no ha sido aclarado. Es importante la educación del paciente, frente a la presencia de episodios febriles y acudir de inmediato a su médico tratante o en ausencia de éste, a un servicio de emergencia.
4. El diagnóstico por imágenes ha revelado tejido esplénico accesorio en el 12% de los esplenectomizados. En aquellos que recaen, sospechar su existencia especialmente si se observa la desaparición de cuerpos de Howell-Jolly. Sin embargo, en aquellos que nunca respondieron a la esplenectomía, su respuesta a la remoción del tejido esplénico accesorio es extremadamente rara¹. Se recomienda la realización de ultrasonido abdomino-pélvico en el preoperatorio con la finalidad de precisar la existencia de tejido esplénico accesorio.

Complicaciones de la esplenectomía

Dentro de las complicaciones de la esplenectomía se incluye: hemorragias, hematoma peri-pancreático, infecciones (abscesos subfrénicos, infecciones pneumocócicas, sepsis), trombosis, hospitalización prolongada, readmisión en hospitalización y requerimiento de intervenciones terapéuticas adicionales. Se observan más complicaciones en pacientes mayores de 65 años. En un análisis sistemático reciente, la frecuencia de complicaciones de la esplenectomía a través de laparotomía ocurrió en el 12,9% vs. 9,6% cuando se realizó a través de laparoscopia, con una mortalidad del 1,0% y 0,2%, respectivamente⁷.

Debido a que en algunos pacientes con PTI esplenectomizados se han informado eventos tromboembólicos, se recomienda el tratamiento anti-trombótico profiláctico en el post-operatorio a todos aquellos sometidos a un procedimiento quirúrgico⁸.

En sujetos mayores de 16 años, la tasa de infecciones en los primeros 5-7 años de la cirugía es del 3-5% y la mortalidad por sepsis de 1,4%. No existe un consenso claro sobre la indicación de la profilaxis antibiótica en adultos. En caso de sujetos con alto riesgo infeccioso (más de 2 meses con esteroides, tratamiento inmunosupresor activo, enfermedad crónica cardiovascular o respiratoria) sería apropiado realizar profilaxis, durante al menos los cinco años siguientes a la esplenectomía, usando preferiblemente la vía oral con amoxicilina + ácido clavulámico 500/125 mg/24 horas, y no la vía parenteral (dependiendo de la trombocitopenia) con penicilina benzatínica sódica 5.000.000 UI/mes por vía intramuscular⁹.

La concientización y educación adecuadas del paciente resulta básica en cualquier caso, adiestrándolo en la identificación de situaciones de riesgo. El paciente ha de tener presente que cualquier episodio de fiebre o escalofríos pueden ser signos de sepsis fulminante, en consecuencia debe comunicarse de inmediato con su médico tratante y acudir al servicio de emergencia de cualquier centro asistencial.

Predicción de la respuesta a la esplenectomía

En la actualidad no es posible predecir el éxito de la esplenectomía. La respuesta a la terapia con esteroides por vía oral y con el uso de inmunoglobulina por vía endovenosa, posee poco valor pronóstico. Sin embargo, los métodos radioisotópicos (Indio radiactivo, ¹¹¹In) pueden tener un valor de predicción significativo en estimar la respuesta a la esplenectomía, pero su sensibilidad es muy variable. Cuando el marcaje radioactivo revela que las plaquetas son destruidas en el bazo, el 90% de los pacientes responden a la esplenectomía, lamentablemente la accesibilidad del estudio es muy limitada¹.

Cuenta de plaquetas recomendadas para procedimientos e intervenciones.

Los niveles de plaquetas “seguros” difieren para personas sedentarias que para aquellas con estilos de vida con actividad física notable, pero estos hallazgos no han sido investigados de manera sistemática. Se considera un nivel de $50 \times 10^9/L$ como un límite hemostático razonable para personas cuyo oficio exigen una actividad física considerable, como carpinteros y agricultores; los atletas que practican deportes de contacto, tal vez necesitan una cuenta plaquetaria mínima igual o mayor de $80 \times 10^9/L$. El Comité Británico para la Estandarización en Hematología propuso los valores de plaquetas considerados como seguros para la realización de procedimientos diagnósticos, odontológicos y quirúrgicos (Tabla 1)^{1,10}.

Tabla 1

Cuenta plaquetaria recomendada para la realización de procedimientos quirúrgicos y disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas^{1,10}

Procedimientos	Cifra de plaquetas (x 10 ⁹ /L)
Odontológico	≥10
Extracciones	≥30
Bloqueo dental regional	≥30
Cirugía menor	≥50
Cirugía mayor	≥80
Parto vaginal	≥30
Cesárea	≥50
Anestesia raquídea o epidural	≥80

Referencias

1. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel J *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-86.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-93.
3. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104:956-60.
4. Psaila B, Bussel J. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *BJH* 2008; 143:16-26.
5. Cines D, Blanchette V. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995-1008.
6. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106:2244-51.
7. Stasi R. Immune thrombocytopenic purpura: The treatment paradigm. *Eur J Haematol* 2009; 82 (Suppl. 71):13-19.
8. Cray S, Buchanan G. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 2009; 114:2861-68.
9. Lamsfus-Prieto JA, Membrilla-Fernández E, Garcés-Jarque JA. Prevención de la sepsis en pacientes esplenectomizados. *Cir Esp* 2007; 81:247-51
10. Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:504-22.

Capítulo 6

Nuevas moléculas

Introducción

El hallazgo fisiopatológico reciente acerca de los niveles de trombopoyetina (TPO) en suero de pacientes con PTI frecuentemente son normales o incluso bajos, independientemente de la trombocitopenia severa, aunado a que estos pacientes tienen una megacariocitopoyesis inadecuada, con baja producción de plaquetas y apoptosis incrementada¹ sugirió la posibilidad de utilizar TPO recombinante como parte del tratamiento de la PTI.

Lamentablemente, los primeros estudios con estos derivados peptídicos trombopoyéticos en el año 1998, provocó que algunos de los pacientes incluidos desarrollaran anticuerpos anti TPO que afectaron tanto a la TPO exógena como a la endógena, induciendo un efecto anti TPO prolongado y severo que profundizó la trombocitopenia inicial. Así se suspendió radicalmente el uso de esta primera generación de agentes trombopoyéticos².

Nuevas moléculas

En la búsqueda de los nuevos preparados se han seguido diferentes estrategias, que se pueden agrupar en tres categorías:

- 1) Péptido-miméticos de la TPO;
- 2) Agentes no péptido miméticos; y
- 3) Anticuerpos agonistas del receptor de la TPO.

Hay un buen número de estudios en marcha con diferentes moléculas, cuyas características se resumen en la tabla 1, pero esta revisión está enfocada en dos agentes aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine Agency* (EMA), disponibles en el país para su uso clínico³:

- a. *Romiplostim*: Aprobado por la FDA, el 22-08-2008 para su uso en los adultos con pobre respuesta a esteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía y aprobado por la EMA el 20-11-2009 para su empleo en adultos refractarios a otros tratamientos y que fueron esplenectomizados. Se puede considerar como segunda línea terapéutica para adultos no esplenectomizados donde está contraindicada la cirugía.

- b. *Eltrombopag*: Aprobado por la FDA el 20-11-2008 y por la EMA el 11-03-2010 para los adultos con pobre respuesta a esteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía.

Tabla 1

Características comparativas de los agentes trombopoyéticos de primera y segunda generación.

Trombopoyetinas	Vida media (Horas)	Respuesta a dosis única	Inicio de respuesta (días)	Máxima respuesta (días)	Vía de administración	Desarrollo de anti-TPO
Primera generación						
TPOrh	30-40	Sí	5	10-14	EV	No
PEG-rHuMDGF	25-30	Sí	5	10-14	SC	Sí
Segunda generación						
TPO péptido-mimético: Romiplostim	110-160	Si	5	12-15	SC	No
TPO no péptido-mimético: Eltrombopag	21-32	No*	5	16	Oral	No

*: No hay respuesta a la dosis única; debe mantenerse dosis diarias

Abreviaturas: **PEG-rHuMDGF:** Factor de crecimiento recombinante pegilado de los megacariocitos; **TPOrh:** Trombopoyetina recombinante humana; **TPO:** Trombopoyetina; **EV:** Endovenoso; **SC:** Subcutánea.

Agonista péptido mimético de la TPO

El romiplostim (AMG 531) es un péptido mimético de la TPO, está formado por dos secuencias peptídicas idénticas, que no guardan homología con la secuencia de la TPO, unidas a dos fragmentos Fc de IgG1, lo que prolonga notablemente su vida media en la circulación⁴.

Estudios *in vitro* demostraron que el romiplostim se une al receptor de la TPO compitiendo con la trombopoyetina recombinante humana (TPOrh). Su unión, al igual que ocurre con la molécula recombinante, induce el crecimiento y maduración de los megacariocitos vía JAK2, STAT5, P38 MAPK y AKT^{4,5}. Estudios experimentales realizados en monos Rhesus también comprobaron que una sola dosis, independientemente de su administración por vía endovenosa o subcutánea, es capaz de producir un aumento de plaquetas que se inicia al quinto día de la inyección, alcanzando el máximo pico entre los 7 y 9 días. En los últimos años se han realizado diferentes estudios de fase 1 y 2 en humanos con este fármaco, habiéndose

comprobado una respuesta dosis-dependiente y la ausencia de reacciones adversas severas del grado III y IV^{4,5}. Se ha observado trombocitopenia transitoria de rebote después de discontinuar el fármaco en aproximadamente 10% de los casos, posiblemente por aumento de la depuración de TPO debido al número incrementado de megacariocitos. Dos ensayos de fase 3 se condujeron en paralelo e incluyeron a pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados que habían recibido múltiples líneas de tratamiento, los cuales fueron aleatorizados para recibir romiplostim o placebo, iniciando el primero a una dosis de 1 µg/kg de peso vía subcutánea semanal, la cual se ajustó progresivamente cada semana hasta un máximo de 10 µg/kg de peso según requerimiento, para mantener cuentas de plaquetas estables entre 50-200 x 10⁹/L, en algunos pacientes se necesitó posterior reducción de dosis. El romiplostim demostró eficacia en pacientes con PTI esplenectomizados y no esplenectomizados. La respuesta en la cuenta de plaquetas se observó en 87% (doble del basal o más de 50 x 10⁹/L). Después de la primera dosis se encontró 30% de respuesta y 51% después de la tercera dosis. La tolerabilidad del romiplostim fue buena y los eventos adversos más comunes fueron cefalea (35%), fatiga (33%), epistaxis (32%) y artralgia (26%). La incidencia de eventos tromboembólicos fue de 2,4% y 4,9% en quienes tenían riesgo de trombosis, incluyendo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, cáncer o historia de eventos tromboticos⁶.

En relación con el romiplostim, se acotan las siguientes consideraciones prácticas:

- Se inicia a la dosis de 1 a 3 µg/kg peso dosis.
- El ascenso plaquetario solo ocurrirá entre los días 7 y 10 después de la primera dosis.
- Aumentar la dosis inicial no mejora el tiempo de respuesta, solo repercute en el número de plaquetas totales el cual puede aumentar sobre los valores normales aceptados y presentarse trombocitosis.
- Objetivo en la cuenta plaquetaria: 50 x 10⁹/L a 200 x 10⁹/L.
- Ajuste del tratamiento (1 a 10 µg/kg) si dos cuentas sucesivas de plaquetas semanales fuesen <50 x 10⁹/L o 200 x 10⁹/L a 400 x 10⁹/L.
- Suspender todo tratamiento temporalmente si la cuenta plaquetaria es >400 x 10⁹/L y reiniciar cuando esté alrededor de 200 x 10⁹/L, bajando la dosis previa al menos a 1 µg/kg.
- Suspender el tratamiento por más de una semana podría provocar descensos plaquetarios por debajo del valor plaquetario que amerite el inicio de la terapia (efecto rebote).

Aunque se ha encontrado un incremento, aparentemente reversible, de las fibras reticulares en las biopsias de médula ósea de pacientes en tratamiento con romiplostim, hasta los momentos no ha habido evidencia de progresión a mielofibrosis o desórdenes mieloproliferativos clonales⁴. Desde el año 2012 está a disposición para su uso clínico en nuestro país. Así mismo ha habido mucho interés en si el producto verdaderamente incrementa el riesgo trombotico de estos pacientes. Sin embargo, los estudios después de 5 años de seguimiento y de utilización del producto resumidos por Bussel y colaboradores⁷ confirmaron:

- Un total de 291 pacientes tratados por 48 semanas (rango, 1-244) (5 ensayos clínicos).
- 94% de los pacientes tenía cuentas de plaquetas ≥50 x 10⁹/L, el 50% de los pacientes ≥100 x 10⁹/L en el 95% de las consultas médicas.
- 13 muertes totales (una “posiblemente relacionada con el tratamiento”).
- En conjunto, 17 (6%) pacientes presentaron eventos tromboticos, aunque en el grupo más recientemente tratado y con las pautas de seguimiento disminuyeron sustancialmente (solo 4%) y los mismos no estuvieron relacionados estrictamente con la cuenta plaquetaria sino con el riesgo trombotico individual (9 cardiopatas, diabéticos, obesos, tabaquismo, entre otros).
- 9 (3%) pacientes presentaron aumento de las fibras reticulares en la médula ósea.
- 2 (0,1%) pacientes tenían anticuerpos neutralizantes a romiplostim sin reactividad a la TPO nativa⁷.

Agonista no péptido mimético de la TPO

Otro camino en la búsqueda de un nuevo factor estimulante de la trombopoyesis ha sido el de las moléculas agonistas con propiedad de estimular genes implicados en la activación de la trombopoyesis dependiente de TPO, como pueden ser sustancias con capacidad de iniciar la vía STAT. Investigaciones en este campo han encontrado un considerable número de sustancias no peptídicas con actividad mimética a la TPO. Dos de estas sustancias, el trombopag y AK-501, pueden ser administradas por vía oral y están siendo estudiadas por su capacidad de estimular la trombopoyesis.

El **eltrombopag** (SB497115) es un agonista no peptídico de la TPO que tiene la propiedad de estimular los receptores implicados en la estimulación de la trombopoyesis dependiente de TPO ampliando la señal de transducción génica.

Es altamente específico de especie y la activación del receptor de la TPO la realiza de forma diferente a la TPO-rh y a los péptido-miméticos, ejerciendo un efecto aditivo a la propia acción estimuladora de la TPO endógena⁸. Su mecanismo de acción se basa en su unión al receptor de la TPO en un dominio transmembrana, que provoca dimerización de su receptor que da a lugar a una transmisión inmediata de señal intracitoplasmática. De allí el concepto de que su efecto es aditivo al de la TPO endógena, pues su actividad se suma a la acción activadora de la TPO endógena y es además independiente de la misma. Las vías de señalización y estimulación celular también parecen estar relacionadas con JAK2, STAT, y P38 MAPK⁹.

El eltrombopag se administra por vía oral, siendo necesaria solamente una toma diaria, y la correcta absorción del fármaco exige estar en ayunas. Su dosis inicial es de 50 mg/día (2 tabletas de 25 mg) en toma única. En estudios fase 2 el incremento plaquetario documentado en los primeros cinco días de administración, ocurre independientemente de la cifra inicial de plaquetas, esplenectomía o no, y números de tratamiento previos; mientras que la máxima respuesta se alcanza, aproximadamente a los dieciséis días del inicio del tratamiento (ascenso en la cuenta plaquetaria por encima de $50 \times 10^9/L$ en el 70% de los pacientes en la primera semana y 81% globalmente)¹⁰.

El Eltrombopag no es inmunogénico, no activa la funcionalidad plaquetaria y su respuesta de ascenso plaquetario es dependiente de la dosis, experimentando descenso de la cuenta plaquetaria en las primeras 2 a 4 semanas de haber retirado la medicación. Hasta ahora, en 5 estudios multicéntricos incluyendo 454 pacientes, se detectó un 4% de eventos trombóticos, lo que requiere estado de alerta sobre el nivel plaquetario final (algunos pacientes suben incluso por encima de $400 \times 10^9/L$) y en general, se recomienda descenso de dosis a 25 mg al alcanzar $200 \times 10^9/L$ ¹⁰.

El hecho de ser un agonista de la TPO como el romiplostim, producto con el cual se ha reportado incremento aparente de fibras reticulares (no confirmado), en las biopsias de médula ósea de pacientes tratados con esta medicación, indujo que el trabajo de investigación más reciente de pacientes con PTI en tratamiento con eltrombopag, exigiera la realización de biopsias de médula ósea, antes y después del tratamiento. Sin embargo, no se detectó aumento significativo de las fibras reticulares en 86 biopsias procesadas⁹. Por último, un grupo de pacientes sobre todo de origen asiático, experimentaron ascensos leves y transitorios de las transaminasas, atribuible a características genéticas individuales (5% de casos)¹⁰.

En relación con eltrombopag, surgen las siguientes consideraciones prácticas:

- Dosis inicial de 50 mg (2 tabletas) a 75 mg (3 tabletas) al día.

- El estómago debe estar vacío y tomar el medicamento con agua, pues los alimentos interfieren su absorción.
- Se recomienda tomarlo en la última hora de la noche.
- La dosis inicial en pacientes asiáticos deberá ser 25 mg por la tendencia a incrementar la bilirrubina y transaminasas de forma reversible.
- El ascenso plaquetario ocurre en el 71% de los casos con 50 mg entre los días 7 y 10, y en el 84% si la dosis inicial es de 75 mg.
- Si se requiere disminuir la dosis por ascensos plaquetarios por encima de $200 \times 10^9/L$ (se disminuye inicialmente 25 mg).
- La titulación posterior por debajo de esta dosis, depende de la cuenta plaquetaria, pudiendo realizarse suspensiones de dos maneras:
 - Días alternos.
 - Una semana sí, una semana no. Siempre dependiendo de la cuenta plaquetaria total.
- Si el paciente pasa dos semanas sin tomar la medicación el descenso plaquetario será inminente e inclusive podría ser menor a la cuenta plaquetaria con la cual se inició la terapia.

El eltrombopag y el romiplostim son los agonistas de la TPO disponibles en nuestro país para uso clínico y están indicados para el tratamiento de la PTI no respondedora a estrategias convencionales o refractaria, así mismo existe una posibilidad terapéutica de estos productos en la no respondedora en su momento de preparación para la esplenectomía o como tratamiento bajo demanda para situaciones quirúrgicas en pacientes con PTI crónica. Habrá que esperar estudios que definan el beneficio vs. el riesgo en el caso de sus posibles usos en el período de fracaso plaquetario al tratamiento inicial o de la PTI reciente. Por sus mecanismos de acción diferentes, un paciente refractario a un agonista dado, podría responder a otro de la misma clase terapéutica.

Seguridad y tolerabilidad. Resumidas en la tabla 3.

Tabla 3

Dosis y toxicidad de las drogas usadas en la PTI crónica

Drogas	Dosis	Pico de respuesta (días)	Toxicidad
Eltrombopag	25 – 75 mg VO/día x 6 meses (dosis promedio 50 mg, con respuesta subóptima subir a 75 mg; con respuesta adecuada reducir a 25 mg)	14 – 90	Cefalea, anomalías de la función hepática y trombosis
Romiplostim	1 – 10 ug/Kg SC/semana	14 – 60	Cefalea, fatiga, artralgias, confusión y trombosis
Rituximab	375 mg/m ² semana x 4	14 – 180	Reacciones anafilácticas, fiebre, escalofríos, disnea, erupción, broncoespasmo, reactivación de hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal (raro)
Inmunoglobulina G EV	0,4 – 1 g/Kg/día x 1 – 5 dosis	2 – 7	Reacciones anafilácticas, fiebre, disnea, sobrecarga de volumen, cefalea, insuficiencia renal, trombosis, escalofríos, fatiga, taquicardia, diarrea, meningitis aséptica (raro)
Inmunoglobulina Anti-D	75 ug/Kg/dosis	3 – 7	Hemólisis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal
Prednisona	1 mg/Kg/día VO	7 – 28	Hipertensión, hiperglucemia, gastritis, ansiedad, insomnio,
Metilprednisolona	1 g/día x 3 días EV		psicosis, cataratas, insuficiencia adrenal, riesgo de infecciones
Dexametasona	40 mg VO o EV/día x 4 días c/14 – 28 días x 4 ciclos	4 – 28	
Danazol	400 – 800 mg VO/día	28 – 180	Hirsutismo, acné, hipercolesterolemia, hipertransaminasemia, amenorrea
Dapsone	75 – 100 mg VO/día	37 – 395	Hemólisis, metahemoglobinemia, anorexia, náuseas, distensión abdominal, erupción severa

Micofenolato mofetil	1 g BID x 3 – 4 semanas	61 – 180	Cefalea (común), distensión abdominal, náuseas, anorexia
Azatioprina	1 – 2 mg/Kg VO/día	30 – 180	Debilidad, hipertransaminasemia, neutropenia, pancreatitis
Ciclofosfamida	1 – 2 mg/Kg VO/día x 16 semanas	40 – 180	Mielosupresión, náuseas, vómitos, cistitis hemorrágica
Ciclosporina	5 mg/Kg/día VO x 6 días, luego 2,5 – 3 mg/Kg/día (niveles séricos 100 – 200 ng/mL)	60 – 360	Insuficiencia renal, hipertensión, fatiga, mialgia, dispepsia, hirsutismo, hiperplasia gingival
Interferon alfa (no pegilado)	3 – 5 millones de UI, SC, 3 veces por semana	40 – 150	Escalofríos, fiebre, mialgia, pérdida de peso, fatiga
Alcaloides de la vinca	Vincristina: 1 – 2 mg EV/semanal Vinblastina: 10 mg EV/semanal	7 – 42	Neuropatía, necrosis en el sitio de administración, neutropenia, fiebre

En el estudio *Eltrombopag eXTENDED Dosing* (EXTEND)¹¹ el tratamiento con eltrombopag no se asoció con el aumento de las fibras reticulares o fibrosis de colágeno en la médula ósea de pacientes con PTI crónica intensamente pre-tratados. Los resultados de las biopsias iniciales de médula ósea y los intervalos de muestreo irregular complican la interpretación de los datos, el incremento de reticulina documentada post tratamiento en este estudio fue de 2,6%, de manera que, la posible asociación entre la fibrosis de la médula ósea y los agonistas del receptor de trombopoyetina no está bien clara¹².

El estudio de extensión y otros análisis retrospectivos con romiplostim que globalmente incluyeron 271 pacientes en 11 ensayos clínicos demostraron que 10 pacientes (4%) tenían médulas óseas evaluables y sólo 4 revelaron frotis sanguíneos anormales. Las dosis máximas recibidas fueron entre 8-18 µg/kg y la duración de 30 semanas (5-123) con una cuenta plaquetaria promedio de 29 x 10⁹/L. Todos estos pacientes tuvieron aumento de las fibras reticulares en grado ≥2 (clasificación de la OMS), y uno de ellos con incremento aparente de colágeno. En solo 5 de estos pacientes se repitió la biopsia de médula ósea posterior a suspender el tratamiento, encontrando que la reticulina disminuyó respecto a la valoración inicial, de manera que el aumento de las fibras reticulares “a menudo parece mejorar o desaparecer”¹³.

En los niños estos medicamentos todavía no están autorizados para su uso, y hasta la actualidad no se han establecido claramente los perfiles de seguridad y eficacia

en niños, sin embargo hay ensayos clínicos aleatorizados. Con el romiplostim, se realizó un ensayo clínico aleatorizado de 3 series de casos, fue un estudio en fase 1-2 en niños diagnosticados con PTI durante al menos 6 meses. Se estudiaron 22 niños (17 recibieron romiplostim y 5 placebo). El romiplostim aumentó el número de plaquetas en el 88% de los pacientes estudiados, las cifras se mantuvieron en $>50 \times 10^9/L$, con una mediana de 7 semanas en el grupo de tratamiento y 0 semanas en el grupo placebo. La dosis promedio semanal estuvo entre 1 y 10 $\mu g/kg$, SC, cada semana. Los dos pacientes que no respondieron en el grupo de tratamiento habían tenido esplenectomía previa. Veinte de los 22 niños continúan en el estudio que aún está en curso. Un segundo reporte de este estudio se refiere a la calidad de vida y sugiere que el romiplostim disminuye la carga emocional en los padres y los pacientes¹⁴.

Otras tres series de casos también han demostrado cierta eficacia del uso de romiplostim en niños con púrpura trombocitopénica idiopática aguda y crónica, pero la respuesta fue variable, los niños más pequeños tienen una respuesta menos consistente^{15,16}.

En el caso de eltrombopag, la limitación dietética puede disminuir su utilidad en los niños a pesar de que se administra por vía oral. Hay dos estudios aleatorizados en fase 3 controlados con placebo que demuestran su eficacia.

El estudio *Efficacy and Safety Study of Eltrombopag in Pediatric Patients With Thrombocytopenia From Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* (PETIT)¹⁷ es un ensayo clínico aleatorizado de eltrombopag en niños, actualmente en curso. Los primeros resultados en 15 pacientes divididos en 3 grupos etarios fueron presentados en el Congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA) en junio del 2012. El 50% de los niños, con síntomas de sangrado en el inicio del estudio, tuvieron una reducción de los mismos. Los resultados sugieren que los niños pueden requerir una dosis mayor que los adultos, de 70-75 mg en todos los grupos de edad.

El uso de los agentes de TPO, probablemente beneficiará a los niños con PTI, con la esperanza de retrasar o evitar la esplenectomía. Estos agentes podrían tener una utilidad potencial para el tratamiento sintomático de los niños que no responden a la terapia convencional o que no hacen remisión espontánea, aunque no sustituyen a los corticosteroides o IgIV como tratamiento inicial o de rescate, ya que el promedio de respuesta de ellos es a las dos semanas aproximadamente¹⁷.

El presente análisis pretende ser sólo una guía de orientación no dogmática para el médico hematólogo, puesto que posee también imperfecciones como el cálculo arbitrario del costo beneficio, los tiempos de respuestas son promedio de los estudios

analizados y hay mucha disparidad al utilizar el mismo número de pacientes como control histórico. Lo importante es que al momento de decidir la conducta más apropiada para un paciente con PTI crónica, algunos algoritmos de tratamiento también podrían ayudar y el médico debería tomar en cuenta los siguientes principios:

- 1) Realizar o apoyarse en estudios aleatorios controlados o de cohortes con grupo placebo incluido para estimar una mayor recomendación a la hora de elegir una conducta clínica.
- 2) La experiencia del médico hematólogo es importante para la toma de decisiones, es decir su juicio crítico aunado a la evidencia encontrada.
- 3) El tratamiento debe ser individualizado.
- 4) “*Primum non nocere*”, es preferible no tratar si los efectos adversos son mayores que el beneficio.
- 5) La clínica del paciente es lo más relevante, “tratar o no tratar” esa es la cuestión.
- 6) El número de plaquetas es irrelevante, lo que importa es la clínica.
- 7) El tratamiento ideal es aquel que resulte en mejoría clínica prolongada sin medicación de soporte, con mínimos efectos secundarios y bajo costo.

Referencias

1. McMillan R, Wang L, Tomer A, *et al.* Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103:1364-69.
2. Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002; 100:3457-69.
3. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109: 4607-16.
4. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, Schipperus MR, Lefrere F, Zwaginga JJ *et al.* An open label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 135:547-53.
5. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT *et al.* AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355:1672-81.
6. Cooper N, Terronni I, Newland A. The efficacy and safety of romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenia. *Therapeutic advances in hematology* 2012; 3:291-98.
7. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, de Wolf J, Wasser J *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009 114: 681
8. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373:641-48.

9. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B *et al.* Elthrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2007; 357:2237-47.
10. Jenkins J, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D *et al.* Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007; 109:4739-41.
11. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of elthrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; 121:537-45.
12. Brynes RK, Orazi A, Verma S, Brainsky A, Bailey CK, Bakshi K. Evaluation of Bone Marrow Reticulin in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Treated with Eltrombopag – Data From the EXTEND Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118:528.
13. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009; 114:3748-56.
14. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarra DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS *et al.* A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118:28-36.
15. Mokhtar GM, Tantawy AA, El Sherif NH. Romiplostim therapy in children with unresponsive chronic immune thrombocytopenia. *Platelets* 2012; 23:264-73.
16. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol.* 2011; 90:1341-44.
17. Bussel J, Grainger J, Despotovic J, *et al.* Elthrombopag for treatment of childhood ITP: The PETIT study, a placebo controlled trial. *Haematologica* 2012; 97(s1):0501

Impresión patrocinada por GSK Venezuela



Fecha de publicación Octubre 2014