GRUPO ESPAÑOL DE PTI

Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune

Coordinadoras

Cristina Pascual Izquierdo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Mariana Canaro Hirnyk
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

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

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

Con el aval de

SEHH Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

SETH SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

EDITA: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

ISBN-13 978-84-09-56926-7 • Depósito legal: M-35196-2023

Índice

Coordinadoras

PASCUAL IZQUIERDO, CRISTINA
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

CANARO HIRNYK, MARIANA
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

SÁNCHEZ GONZÁLEZ, BLANCA
Hospital del Mar/Parc de Salut Mar, Barcelona

MINGOT CASTELLANO, MARÍA EVA
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Autores

ÁLVAREZ ROMÁN, MARÍA TERESA
Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid

BÁREZ GARCÍA, ABELARDO
Hospital Universitario de Ávila

BERNARDO GUTIÉRREZ, ÁNGEL
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

BERNAT PABLO, SILVIA
Hospital Universitario de La Plana, Vila-real, Castellón

BOLAÑOS CALDERÓN, ESTEFANÍA
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

BUTTA COLL, NORA V.
Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid

CABALLERO NAVARRO, GONZALO
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

CANARO HIRNYK, MARIANA
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

CAPARRÓS MIRANDA, ISABEL
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

ENTRENA UREÑA, LAURA
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

FERNÁNDEZ FUERTES, LUIS FERNANDO
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria

GARCÍA FRADE, JAVIER
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

GÓMEZ DEL CASTILLO SOLANO, MARÍA DEL CARMEN
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña

GONZÁLEZ LÓPEZ, TOMÁS JOSÉ
Hospital Universitario de Burgos

GRANDE GARCÍA, CARLOS
Clínica Universidad de Navarra, Madrid

GUINEA DE CASTRO, JOSÉ MARÍA
Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz

JARQUE RAMOS, ISIDRO
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

JIMÉNEZ BÁRCENAS, REYES
Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga

LÓPEZ ANSOAR, MARÍA ELSA
Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo

MARTÍNEZ CARBALLEIRA, DANIEL
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

MARTÍNEZ ROBLES, VIOLETA
Complejo Asistencial Universitario de León

MINGOT CASTELLANO, MARÍA EVA
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

MONTEAGUDO MONTESINOS, EMILIO
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

PÁRAMO FERNÁNDEZ, JOSÉ ANTONIO
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

PASCUAL IZQUIERDO, CRISTINA
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

PERERA ÁLVAREZ, MARÍA DEL MAR
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas

SÁNCHEZ GONZÁLEZ, BLANCA
Hospital del Mar, Barcelona

SOTO ORTEGA, INMACULADA
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

VALCÁRCEL FERREIRA, DAVID
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Prólogo

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

En 2011, se elaboró por vez primera en nuestro país un documento de consenso que se constituyó en la referencia para el diagnóstico y el tratamiento de la PTI en España.

En 2020 se publicaron las últimas recomendaciones de manejo de pacientes con PTI y fueron un hito por aunar todas las evidencias producidas en los últimos 10 años, que fueron testigos de cambios muy importantes en el manejo de estos pacientes.

Por el rápido desarrollo de nuevos fármacos y su aprobación para el tratamiento de la PTI, se ha desarrollado esta nueva monografía, que es una actualización del manual de consenso de 2021. En este documento, un panel de expertos proporciona recomendaciones sobre el diagnóstico y el manejo de la PTI en adultos, ancianos, durante el embarazo y en niños, así como consideraciones de calidad de vida, situaciones especiales, incluido el efecto de la infección por SARS-CoV-2, y discontinuación de terapias basados en la evidencia publicada y, en algunos casos, en la propia experiencia de los expertos.

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

Desde el GEPTI se ha hecho nuevamente este gran esfuerzo para facilitar la práctica clínica de los profesionales dedicados al manejo de los pacientes con PTI.

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

Cristina Pascual Izquierdo
Presidenta del GEPTI

Capítulo 1
Generalidades

Autores

María del Carmen Gómez del Castillo Solano
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña
Gonzalo Caballero Navarro
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

1. Consideraciones generales

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

El avance de los últimos años en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, sumado a la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas, propició que hace una década se elaboraran informes de consenso internacional con la intención de proporcionar recomendaciones en relación con su diagnóstico y tratamiento[1]. Al mismo tiempo, la American Society of Hematology (ASH), así como diferentes sociedades científicas europeas, promovieron la elaboración de directrices nacionales para adaptar los conocimientos recientes a la práctica y los recursos de cada país (Alemania, Noruega, Austria, Suecia, Francia). En nuestro país se redactaron guías propias[2] y se revisaron las similitudes y diferencias de las anteriormente citadas[3]. Teniendo en cuenta los numerosos hallazgos nuevos en esta patología y la incorporación de novedades a la farmacopea, recientemente han sido publicadas las guías alemanas-suizas-austriacas[4], brasileñas[5], japonesas[6], la actualización del consenso internacional[7] y las de la ASH[8].

Considerando el compromiso del Grupo Español de PTI (GEPTI) de mantener unas guías actualizadas sobre esta enfermedad, se han elaborado estas nuevas recomendaciones con la intención de ayudar a tomar decisiones y de fomentar la estandarización del manejo de los pacientes. Estas guías se centran fundamentalmente en los pacientes adultos, ya que la Asociación Española de Pediatría ha elaborado recientemente las relativas a la población infantil[9].

2. Definiciones y fases de la enfermedad

La terminología adoptada en este documento es consistente con la declaración de consenso del Grupo de Trabajo Internacional sobre PTI

(ITP International Working Group –ITP IWG–), publicada en 2009[10]. La PTI se define como un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9$/L en ausencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia. Cuando la trombocitopenia se produce como consecuencia de otras condiciones que conlleven una destrucción de tipo inmune de estas células, tales como la presencia de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C (VHC), lupus eritematoso sistémico (LES), leucemia linfática crónica (LLC) o uso de determinados fármacos, se habla de trombocitopenia inmune secundaria.

En cuanto a las fases, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico determina si la PTI se denomina como[8]:

- De reciente diagnóstico, hasta 3 meses a partir de este.
- Persistente, de 3 a 12 meses desde este.
- Crónica, más de 12 meses después de este.

Las respuestas a la terapia se pueden definir como:

- Respuesta, si se ha llegado a un recuento de plaquetas $> 30 \times 10^9$/L que al menos haya duplicado el recuento basal.
- Respuesta completa, si se alcanzan valores $> 100 \times 10^9$/L.
- No respuesta, con recuentos $< 30 \times 10^9$/L o menos de un aumento del doble de la cifra basal.
- Corticodependencia, si existiera la necesidad de uso de corticosteroides al menos 2 meses para mantener $> 30 \times 10^9$/L y evitar el sangrado.
- Respuesta duradera, con plaquetas $> 30 \times 10^9$/L y recuentos del doble del valor basal tras 6 meses.
- Respuesta temprana, con plaquetas $> 30 \times 10^9$/L y recuentos del doble del valor basal en la primera semana.
- Respuesta inicial, con plaquetas $> 30 \times 10^9$/L y recuentos del doble del valor basal tras 1 mes.
- Respuesta mantenida en ausencia de tratamiento, con respuesta tras 6 meses de ausencia de tratamiento.

Adicionalmente, se considera PTI grave aquella patología que cursa con síntomas hemorrágicos suficientes para indicar tratamiento, lo cual ocurre típicamente con recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9$/L. La denominación de PTI refractaria se refiere a la ausencia primaria de respuesta (o recaída) a la

esplenectomía y adicionalmente es grave si se asocia con un sangrado o riesgo de sangrado que requiera terapia.

Aunque la adopción de esta terminología ha permitido establecer un marco estandarizado en el que interpretar los datos de los diferentes estudios, existen diversas limitaciones, por lo que en la actualidad se está trabajando para acometerlas en futuros documentos de consenso:

- Teniendo en cuenta que, en la actualidad, se emplean diferentes líneas terapéuticas en segundas y posteriores líneas que no necesariamente incluyen esplenectomía, debe revisarse la denominación de PTI refractaria.
- La diferenciación entre las fases de PTI es artificial y, claramente, no refleja diferencias establecidas en cuanto a comportamientos fisiopatológicos diversos.
- Durante la última década, la disponibilidad de nuevas terapias médicas ha revelado la posibilidad de que se produzcan respuestas mantenidas una vez retirada la medicación, denominadas respuestas libres de tratamiento, cuya definición todavía no ha sido consensuada, lo que debe llevarse a cabo con datos que respalden su validez. De este modo, se podría aspirar a la inclusión de un nuevo objetivo terapéutico en los ensayos e incluso en la práctica clínica.

3. Epidemiología

La incidencia de PTI es de 2–4 casos por 100.000 habitantes por año, tanto en adultos como en niños. La última actualización de la incidencia media de PTI en el Reino Unido la sitúa en 6,4 por 100.000 habitantes por año[11]. Aun siendo similar la incidencia en la edad pediátrica y en adultos, al ser más frecuente que la enfermedad se cronifique en los segundos, la prevalencia en estos es mayor (9–26 por cada 100.000 habitantes *vs.* 4–5 por cada 100.000 habitantes en niños)[12,13]. Considerando que la prevalencia es inferior a 50 casos por cada 100.000 habitantes, la PTI se considera una enfermedad rara (enfermedad huérfana). La distribución en los adultos es bimodal, con un pico en los jóvenes, predominantemente mujeres, y también una incidencia mayor en ancianos, en este caso con afectación similar en ambos sexos.

Las remisiones espontáneas de la enfermedad suelen producirse durante el primer año desde el diagnóstico. En los pacientes en los que la PTI se cronifica, la tendencia, en ausencia de tratamiento, es a una reducción progresiva de las cifras de plaquetas. Aproximadamente un 20% de los niños y un 60–70% de los adultos tendrán una PTI crónica/persistente.

Puesto que entre una quinta parte y un tercio de las personas con PTI son asintomáticas al momento del diagnóstico, es decir, son identificadas gracias a un hallazgo incidental de trombocitopenia, es posible que las cifras de incidencia y prevalencia de esta enfermedad sean superiores a las que se manejan.

4. Fisiopatología

La fisiopatología de la PTI es compleja y, aunque se han identificado diversos mecanismos que conducen a la destrucción plaquetaria, todavía no se conoce con exactitud cómo se produce la desregulación inmune que causa esta enfermedad[14].

Como vamos a ver, la desregulación inmune desencadena un aclaramiento plaquetario acelerado y una menor tasa de generación de plaquetas. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, se puede observar un aumento de la ratio de células T *helper* (Th) de tipo 1 (Th1)/Th de tipo 2 (Th2). Este cambio está precedido por un aumento anómalo en las células Th17 y la supresión de la actividad de las células T reguladoras (Treg)[15]. Los linfocitos B producen autoanticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias. Las plaquetas opsonizadas son fagocitadas por los macrófagos, especialmente en el bazo. Los fagocitos actúan también como células presentadoras de antígenos (*antigen-presenting cells* –APC–). Posteriormente, las células Th estimulan aún más a las células B para producir más autoanticuerpos. Las plaquetas opsonizadas también activan el sistema del complemento y el desequilibrio inmunológico aumenta la actividad de las células T citotóxicas, acciones que contribuyen adicionalmente a la trombocitopenia.

Un segundo mecanismo de destrucción plaquetaria implica el aclaramiento hepático, no mediado por fracciones constantes (Fc) de inmunoglobulinas, de plaquetas desializadas, que ocurre tras la activación plaquetaria

mediada por linfocitos o por anticuerpos antiplaquetarios[16]. Las plaquetas desializadas interactúan con los hepatocitos a través de los receptores de Ashwell-Morell y finalmente son destruidas por las células de Kupffer[17].

Finalmente, los autoanticuerpos también interfieren con la maduración de los megacariocitos y reducen los niveles de trombopoyetina, disminuyendo así la producción de plaquetas en la médula ósea[18].

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

5. Presentación clínica

5.1. Predisposición al sangrado

En la mayoría de los pacientes, la presentación más habitual es en forma de sangrado, sobre todo cutaneomucoso, como epistaxis, equimosis u otras manifestaciones hemorrágicas, coincidiendo con recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9$/L, aunque existen pacientes que rara vez sangran a pesar de presentar valores $< 5 \times 10^9$/L. En general, los pacientes con PTI tienen menos intensidad y frecuencia de manifestaciones hemorrágicas para cualquier cifra de plaquetas en comparación con otras situaciones clínicas con similares recuentos plaquetarios. El sangrado cerebral o en otros órganos internos es raro y, por lo general, en estos casos suelen coexistir otros factores predisponentes. No obstante, con la edad aumenta el riesgo de hemorragia cerebral y, especialmente, de hemorragia digestiva.

Se desconoce si la predisposición al sangrado se debe al epítopo reconocido por el autoanticuerpo, al tamaño y/o la reactividad de las plaquetas, o a factores adicionales no propiamente del sistema hemostático. Tampoco existe una explicación fisiopatológica para la fatiga marcada asociada a la PTI, que podría estar asociada con recuentos bajos de plaquetas y cuyo impacto sobre la calidad de vida de los pacientes está subestimado[19].

5.2. Riesgo de trombosis

A pesar del riesgo hemorrágico de estos enfermos, los pacientes con PTI también tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de trombosis arterial[20]. El infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular y el TEV se producen incluso con recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9$/L. Todavía existe controversia acerca de la fisiopatología del TEV y de los eventos arteriales en la PTI. Entre los factores causales deben considerarse el incremento de micropartículas circulantes procoagulantes, un estado proinflamatorio, plaquetas más inmaduras y apoptóticas, una alta prevalencia de factores clínicos protrombóticos, anticuerpos antifosfolípido y el incremento de trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* –NET–)[21,22]. Además, los efectos secundarios de los tratamientos administrados suponen un riesgo adicional: las inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) y los corticosteroides son agentes protrombóticos documentados, la esplenectomía conlleva un riesgo de TEV relativamente alto y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) también parecen incrementar el riesgo de episodios vasculares, aunque de manera más reducida que cuando se administran en indicaciones distintas de la PTI[23].

El clínico que se enfrente a un paciente con PTI debe ser consciente de esta mayor incidencia de episodios vasculares. Se debe llevar a cabo un esfuerzo particularmente mayor para mejorar los factores de riesgo personales modificables en pacientes mayores de 60 años con factores de riesgo adicionales, tales como tratamiento prolongado con corticosteroides, tratamiento de reposición estrogénica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, fibrilación auricular, enfermedad valvular, enfermedad coronaria, obesidad, inmovilización o episodios vasculares previos.

El perfil de riesgo del paciente, condicionado por factores como los que se acaban de enumerar, siempre se debe tener en cuenta antes de plantear la esplenectomía, un procedimiento quirúrgico que incrementará el riesgo trombótico a lo largo de toda la vida del sujeto. Los marcadores biológicos que pueden determinarse de rutina en relación con el desarrollo de episodios vasculares son el anticoagulante lúpico y los anticuerpos antinucleares[24], aunque no se aboga por su análisis indiscriminado salvo en circunstancias específicas.

5.3. Otros síntomas

Los pacientes con PTI poseen un mayor riesgo de infección, asociada clásicamente a la terapia con inmunosupresores o a la esplenectomía. En el momento actual, se acepta que las plaquetas forman parte también del sistema inmune y cooperan en la defensa contra las infecciones actuando con otras células consideradas como "fagocitos naturales". De hecho, la reducción de las cifras de plaquetas en la PTI, con independencia del tratamiento con corticosteroides, incrementa el riesgo de infecciones[25].

Es frecuente que en los pacientes con PTI coexistan anomalías tiroideas, generalmente de naturaleza autoinmune, lo que puede originar síntomas clínicos de estas patologías. Adicionalmente, estos pacientes pueden presentar clínica de ferropenia secundaria a sangrados, especialmente relevante en mujeres en edad fértil, o solapamiento de síntomas derivados de deficiencias de vitamina B_{12}, con o sin ferropenia, debido a la presencia de una anemia perniciosa.

Finalmente, tal y como se ha adelantado, muchos pacientes con PTI se quejan de agotamiento y fatiga, además de trastornos depresivos o deterioro cognitivo, escenarios que podrían surgir en relación con un estado proinflamatorio o debido al impacto emocional o físico que los tratamientos pueden producir, pero que, en cualquier caso, poseen una clara influencia negativa sobre la calidad de vida.

5.4. COVID-19 y trombocitopenia

La enfermedad por SARS-CoV-2 puede producir trombocitopenia, aunque de diferentes índoles: la que se asocia a la coagulopatía coagulación intravascular diseminada (CID)-*like* propia de la enfermedad, la asociada a sepsis, la farmacológica, pero también PTI. El manejo de la PTI inducida por SARS-CoV-2 puede llevarse a cabo de la misma manera que con la inducida por otras enfermedades víricas. No existe evidencia científica sólida que indique que los corticosteroides a altas dosis compliquen el manejo, pero algunas publicaciones sugieren una reducción de dosis[26] o el uso preferente de Ig i.v. En pacientes graves que requieran ingreso

en unidades de cuidados intensivos, es necesario valorar la necesidad de profilaxis antitrombótica y el riesgo de trombosis asociado a los tratamientos utilizados en la PTI.

6. Pronóstico

La mayoría de los niños y una tercera parte de los adultos con PTI alcanzarán en ocasiones cifras de plaquetas $>100\times10^9$/L sin medicación o tras la retirada de esta y el curso de la enfermedad será autolimitado. Estas remisiones espontáneas a menudo ocurren dentro de los primeros 6 meses, pero también se han documentado mejoras en el recuento de plaquetas al cabo de varios años. Por otro lado, algunos casos de remisiones espontáneas pueden en realidad representar formas de trombocitopenia autolimitadas debido a otras causas, especialmente medicamentosas, que se solucionan cuando estos agentes son retirados.

Alrededor de un 10% de los pacientes con PTI desarrollarán otro trastorno durante su seguimiento, bien autoinmune, como el LES o la tiroiditis autoinmune, o bien hematológico como la LLC. La muerte en un paciente con PTI está causada principalmente por sangrado y/o por complicaciones de los tratamientos administrados (por ejemplo, por infecciones relacionadas con corticosteroides o con esplenectomía). La tasa de mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular, infección, sangrado y neoplasia hematológica es más elevada que en la población general[27]. El riesgo de sangrado intracraneal es bajo, <1% por año, y el riesgo de otro sangrado que requiera ingreso hospitalario suele oscilar alrededor del 7%. En el momento actual, considerando la reducción en la prescripción de corticosteroides y la disponibilidad de nuevos fármacos, como los AR-TPO, el pronóstico ha mejorado de manera significativa, aunque se carece de estudios prospectivos que constaten de manera fehaciente el impacto que los cambios terapéuticos de la última década han llevado a cabo sobre la mortalidad de la enfermedad.

7. Puntos relevantes

1

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

2

La incidencia de PTI es de 2–4 casos por cada 100.000 habitantes por año, tanto en adultos como en niños.

3

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

4

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

8. Bibliografía

1. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010 Jan 14;115(2):168–86. PMID: 19846889.
2. **Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al.**; Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2012 Mar 17;138(6):261.e1–261.e17. PMID: 22257609.
3. **Grande García C, Martínez Martínez R, Valcárcel Ferreiras D; Grupo de estudio de Trombocitopenia Inmune Primaria de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.** [Comparison of international guidelines for primary autoimmune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2014 Nov 7;143(9):408–19. PMID: 24698715.
4. **Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al.** Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1–30. PMID: 30235458.
5. **Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM.** Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. Hematol Transfus Cell Ther. 2018 Jan-Mar;40(1):50–74. PMID: 30057974.
6. **Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al.**; Committee for the Revision of "Reference Guide for Management of adult ITP" Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. Int J Hematol. 2020 Mar;111(3):329–51. PMID: 31897887.
7. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
8. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.

9. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berrueco R, Dapena JL; en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). [Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: PTI-2018]. An Pediatr (Engl Ed). 2019 Aug;91(2):127.e1–127.e10. PMID: 31178291.

10. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009 Mar 12;113(11):2386–93. PMID: 19005182.

11. Doobaree IU, Conway K, Miah H, Miah A, Makris M, Hill Q., et al.; UK adult ITP registry. Incidence of adult primary immune thrombocytopenia in England-An update. Eur J Haematol. 2022 Sep;109(3):238–49. PMID: 35670140.

12. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol. 2009 Aug;83(2):83–9. PMID: 19245532.

13. Hedman A, Henter JI, Hedlund I, Elinder G. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. Acta Paediatr. 1997 Feb;86(2):226–7. PMID: 9055900.

14. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2017 Jun;16(6):620–32. PMID: 28428120.

15. Zhang J, Ma D, Zhu X, Qu X, Ji C, Hou M. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2009 Sep;94(9):1326–9. PMID: 19734430.

16. Wang Y, Chen W, Zhang W, Lee-Sundlov MM, Casari C, Berndt MC, et al. Desialylation of O-glycans on glycoprotein Ibα drives receptor signaling and platelet clearance. Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):220–9. PMID: 31974202.

17. Li Y, Fu J, Ling Y, Yago T, McDaniel JM, Song J, et al. Sialylation on O-glycans protects platelets from clearance by liver Kupffer cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Aug 1;114(31):8360–5. PMID: 28716912.

18. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol. 2006 May;133(4):364–74. PMID: 16643442.

19. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, Terrell DR. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2011 May;86(5):420–9. PMID: 21323737.

20. Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017 Nov 14;1(24):2280. PMID: 29296876.

21. Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Teresa Álvarez Román M, Martín Salces M, Rivas Pollmar MI, et al. Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. Thromb Haemost. 2019 Apr;119(4):645–59. PMID: 30743272.

22. Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De Los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al. Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? Platelets. 2020 Oct 2;31(7):906–12. PMID: 31762368.

23. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Gerons DM. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2015 Dec 21;145(12):511–9. PMID: 26051432.

24. Hollenhorst MA, Al-Samkari H, Kuter DJ. Markers of autoimmunity in immune thrombocytopenia: prevalence and prognostic significance. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3515–21. PMID: 31730698.

25. Qu M, Liu Q., Zhao HG, Peng J, Ni H, Hou M, Jansen AJG. Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. Ann Hematol. 2018 Sep;97(9):1701–6. PMID: 29777278.

26. Rodeghiero F, Cantoni S, Carli G, Carpenedo M, Carrai V, Chiurazzi F, et al. Practical Recommendations for the Management of Patients with ITP During the COVID-19 Pandemic. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2021 May 1;13(1):e2021032. PMID: 34007420.

27. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Br J Haematol. 2014 Jul;166(2):260–7. PMID: 24690142.

Capítulo 2

Fisiopatología y diagnóstico

Autores

Nora V. Butta Coll

Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid

Daniel Martínez Carballeira

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

1. Fisiopatología

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno autoinmune raro que se caracteriza por la destrucción plaquetaria periférica y la supresión de su producción, con una incidencia de 2–4 por 100.000 personas por año. La principal complicación son las hemorragias, que ocurren en el 60% de los pacientes, especialmente en aquellos con un recuento plaquetario menor de 20×10^9/L.

Se desconoce aún el evento que rompe la tolerancia del sistema inmune a los antígenos plaquetarios. De lo que sí existe evidencia científica es del desequilibrio en la proporción y la composición de los subconjuntos de células del sistema inmune. En los pacientes con PTI se ha descrito un desequilibrio en la relación entre los linfocitos T (LT) *helper* (Th) 1 –que sintetizan interleucina (IL)-2, IL-3, factor de necrosis tumoral (TNF)-α, TNF-β, interferón (IFN)-γ, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)– y Th2 (que sintetizan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, TNF-β)[1,2], que produce un patrón de secreción de citocinas netamente proinflamatorio que sería responsable de un aumento de LT citotóxicos, de una disminución de LT reguladores (Treg) y de un aumento en la supervivencia de los linfocitos B (LB)[3–5]. Los Treg son cruciales para asegurar la tolerancia inmune y su participación en la patogenia de la PTI se pone de manifiesto por la disminución de su número y función en los pacientes con esta enfermedad.

Los LB producen anticuerpos antiplaquetarios, que aceleran la eliminación de las plaquetas al ser reconocidos los fragmentos Fc de las inmunoglobulinas por receptores FcγR de los macrófagos del sistema reticuloendotelial. Por otra parte, estos macrófagos, en escenarios inflamatorios tales como los que presentan altos niveles de IFN-γ, potencian la capacidad de las células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells* –APC–), por lo que los macrófagos no solo destruyen las plaquetas opsonizadas con autoanticuerpos, sino que también aumentan la presentación de autoantígenos plaquetarios a Th autorreactivos.

Los autoanticuerpos antiplaquetarios también inducen la apoptosis de las plaquetas y permiten la fijación de complemento, favoreciendo su destrucción[6]. Recientemente, se ha propuesto que los autoanticuerpos

antiplaquetarios podrían provocar la destrucción de las plaquetas por mecanismos independientes del fragmento Fc[7–9]. Por ejemplo, ciertos autoanticuerpos antiplaquetarios pueden inducir la desialilación de las glicoproteínas (GP) de las plaquetas y de los megacariocitos, permitiendo que sean reconocidas por los receptores de Ashwell-Morell de los hepatocitos y provocando así la eliminación de plaquetas en el hígado[10]; otros que están dirigidos frente al dominio de unión del ligando (*ligand-binding domain* –LBD–) del complejo glicoprotéico de membrana GPIb-IX pueden activar a este receptor induciendo el despliegue de su dominio mecanosensorial y la consiguiente destrucción de las plaquetas[11].

Por otro lado, en pacientes con PTI también se ha documentado que: las células dendríticas, que son las APC más eficientes del sistema inmune innato, son disfuncionales y liberan menos indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) perjudicando la diferenciación de los Treg; los LB reguladores (Breg) están disminuidos y son defectuosos, de modo que disminuye notablemente su producción de la citocina antiinflamatoria IL-10; existen anomalías en las células mieloides supresoras (*myeloid-derived suppressor cell* –MDSC–), células de linaje mieloide de características inmaduras y con alta capacidad inmunosupresora e inhibidora de la proliferación de los LT[12].

Con respecto a las posibles anomalías genéticas como factor condicionante de la aparición de la PTI, los estudios se han centrado en la identificación de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex* –MHC–), debido a su participación en la respuesta adaptativa inmune, aunque en los estudios de asociación llevados a cabo con las moléculas HLA no se han obtenido resultados concluyentes.

2. Diagnóstico

La PTI se define como una trombocitopenia aislada, con recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9/L$ en ausencia de otras causas que los justifiquen. El término trombocitopenia inmune secundaria ha sido propuesto para incluir todas las formas de trombocitopenia inmune excepto la PTI[13]. Hoy en día, el diagnóstico de la PTI sigue siendo por exclusión y no existen todavía pruebas dirigidas, sensibles y específicas.

No existe un acuerdo generalizado sobre el conjunto de pruebas que realizar en el proceso diagnóstico y la práctica varía mucho. No obstante, las actuales guías de consenso internacional las dividen en 3 categorías **(Tabla 1)**. Las evaluaciones básicas que se deben realizar en todos los pacientes son: historia clínica personal y familiar; exploración física, focalizada en la búsqueda de signos hemorrágicos, hepatoesplenomegalia y adenopatías; hemograma y perfil reticulocitario; frotis de sangre periférica, inmunoglobulinas y serología –virus de la hepatitis B (VHB), de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)–. En las investigaciones de segundo nivel, que deberían estar motivadas por los hallazgos de las evaluaciones previas, se sitúan los estudios potencialmente útiles, como el estudio de médula ósea, entre otros. Los niveles de trombopoyetina (TPO), la fracción de plaquetas inmaduras, el tiempo de hemorragia y la determinación del complemento se consideran pruebas cuya utilidad no ha sido probada o cuyo beneficio es incierto[14].

Recomendaciones de estudio de pacientes con sospecha de trombocitopenia inmune primaria (PTI)[14] — **Tabla 1**

Evaluación básica	Estudios potencialmente útiles	Estudios de utilidad no probada
Historia del paciente	Ac. antiglicoproteínas	Niveles de TPO
Historia familiar	Ac. antifosfolípidos	Fracción de plaquetas reticuladas/inmaduras
Examen físico	Ac. antitiroideos y función tiroidea	Tiempo de hemorragia
Hemograma y reticulocitos	VEB, CMV y parvovirus	Complemento sérico
Frotis de sangre periférica	Médula ósea en casos seleccionados	
Inmunoglobulinas	Test de Coombs directo	
Grupo sanguíneo y Rh	*Helicobacter pylori*	
Serología (VIH, VHB, VHC)	ANA	
	Test de embarazo	

Ac.: anticuerpos; ANA: anticuerpos antinucleares; CMV: citomegalovirus; TPO: trombopoyetina; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

El frotis de sangre periférica es obligado. De hecho, debe ser el primer paso en el estudio de toda trombocitopenia con objeto de descartar pseudotrombocitopenia o anormalidades que indiquen otra patología asociada. En los pacientes con PTI las plaquetas son, habitualmente, grandes y bien granuladas, con el volumen plaquetario medio y la fracción inmadura elevados. Pese a su importancia, el examen de sangre periférica es el principal motivo de desviaciones del proceso diagnóstico en la práctica clínica en nuestro país. Un estudio documentó que no se realizó en hasta el 22,8% de los pacientes adultos con PTI[15]. Desde nuestro punto de vista, en el estudio inicial de toda trombocitopenia también debería ser obligatoria la solicitud de una bioquímica básica que incluyera las pruebas de función hepática, proteinograma en suero, estudio básico de coagulación, ácido fólico y vitamina B_{12}. Por otro lado, aunque algunos autores recomienden la determinación del grupo sanguíneo y Rh, esta no es esencial en nuestro ámbito, ya que carece de utilidad diagnóstica y terapéutica, debido a que la inmunoglobulina anti-D no forma parte del arsenal terapéutico en Europa.

En los pacientes con PTI, la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) es mayor en comparación con la de la población general, oscilando entre el 25 y el 75% según las series[16]. No parece que los AAF condicionen la respuesta al tratamiento y las guías internacionales no recomiendan su determinación rutinaria a menos que exista sospecha de síndrome antifosfolípido (por ejemplo, si hay trombosis o antecedentes de pérdida fetal)[14]. No obstante, nuestra recomendación es realizar su determinación de forma rutinaria al diagnóstico, ya que enfatiza el carácter autoinmune de la trombocitopenia y ayuda a perfilar el riesgo trombótico del paciente. Por otro lado, los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en el 13–65% de los adultos con PTI y podrían constituir un predictor de cronicidad[17], además de ser útiles para excluir lupus eritematoso sistémico.

Con independencia de la edad, no es necesaria la realización de forma rutinaria de un estudio de médula ósea para el diagnóstico de una PTI, siempre que la historia clínica, la exploración física, el hemograma y el examen del frotis de sangre periférica no muestren anomalías diferentes a las esperables en una trombocitopenia aislada. El examen de médula ósea es apropiado en casos de recaída tras remisión, si no existe respuesta al tratamiento inicial, antes de la esplenectomía o cuando se objetiven otras

alteraciones en el hemograma o frotis de sangre periférica. Si se realiza, debe incluir aspirado, biopsia, citometría de flujo y estudio citogenético[14].

Desde un primer estudio publicado en 1998[18], diferentes trabajos han puesto de manifiesto un vínculo fisiopatológico entre la PTI y la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Esta bacteria coloniza el estómago y el tracto gastrointestinal, e infecta a casi el 50% de la población mundial. Es endémica en la mayoría de los países del mundo, con una prevalencia documentada de aproximadamente el 90% en Asia y la cuenca mediterránea, y del 60% en Europa Occidental y América del Norte. La infección por *H. pylori* es más frecuente en adultos que en niños, debido a que la exposición se incrementa con la edad[19].

Curiosamente, en muchos países con una alta prevalencia de la infección, la erradicación bacteriana revierte la trombocitopenia en aproximadamente el 50% de los casos de PTI[20]. No obstante, el único estudio realizado en este sentido en España muestra, tras la erradicación del *H. pylori*, una tasa de respuesta plaquetaria del 13%, muy baja en comparación con la del resto de las series publicadas[21]. Las guías internacionales recomiendan llevar a cabo la prueba de detección de *H. pylori*, con el test del aliento o del antígeno en heces, en adultos con PTI típica, en aquellos con síntomas digestivos y en los que provienen de áreas de alta prevalencia[14].

Una revisión sistemática y metaanálisis de los test de autoanticuerpos plaquetarios (anti-GPIIb/IIIa o anti-GPIb) en el diagnóstico de la PTI mostró que la sensibilidad y la especificidad de las pruebas directas eran del 53 y del 93%, respectivamente. Para las pruebas indirectas, la sensibilidad y la especificidad fueron del 18 y del 96%, respectivamente. Por tanto, una determinación positiva de autoanticuerpos plaquetarios no proporcionaría una evidencia diagnóstica definitiva, mientras que un resultado negativo sí constituiría un argumento de peso para descartar PTI[22]. Actualmente, las guías internacionales no recomiendan su determinación rutinaria[14].

3. Diagnóstico diferencial

El diagnostico diferencial de la PTI debe realizarse considerando el resto de las causas de trombocitopenia, tanto inmune secundaria como no inmune

(Tabla 2). La diferenciación entre PTI y trombocitopenia inmune secundaria es clínicamente relevante, ya que el tratamiento de la causa subyacente es fundamental en esta última. La experiencia clínica revela que el 20% de las trombocitopenias inmunes son secundarias y que su frecuencia aumenta con la edad[23]. En un estudio francés de índole nacional, el 18% de las trombocitopenias inmunes de los adultos eran secundarias, siendo las neoplasias hematológicas la principal causa, seguidas de las enfermedades autoinmunes sistémicas, infección viral crónica e inmunodeficiencia primaria. En los niños, la trombocitopenia inmune fue secundaria en el 2,4% de los casos y las principales causas fueron, en orden decreciente, la inmunodeficiencia primaria, las enfermedades autoinmunes sistémicas y las neoplasias hematológicas[24]. Hay que destacar también la importancia de incluir en el diagnóstico diferencial la trombocitopenia inmune inducida por fármacos, que puede ser desencadenada por una amplia variedad de medicamentos, que habitualmente posee un curso agudo y suele remitir con la retirada del tratamiento.

Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) **Tabla 2**

Diagnóstico diferencial
Enfermedades de la médula ósea, incluidos síndromes mielodisplásicos, leucemias, otras neoplasias, enfermedad metastásica, anemia aplásica, mielofibrosis y enfermedad de Gaucher
Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis o hipertensión portal)
Trombocitopenia hereditaria
Trombocitopenia inmune secundaria, por infecciones (VIH, VHC, VHB), trastornos autoinmunes/inmunodeficiencia (CVID, lupus eritematoso sistémico o ALPS), malignidad (por ejemplo, trastornos linfoproliferativos)
Esplenomegalia
Fármacos que incluyen heparina, alemtuzumab, inhibidores de PD-1, abciximab, valproato, abuso de alcohol, consumo de quinina, exposición a toxinas ambientales o quimioterapia, productos de herboristería
Otros trastornos microangiopáticos (CID, PTT, SHU), síndrome de Evans
Transfusiones recientes (púrpura postransfusional) y vacunas

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

Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia inmune primaria (PTI)	Tabla 2
Diagnóstico diferencial	
Otros: ferropenia, déficit de vitamina B12 o folato, embarazo, hemangiomas gigantes, aneurisma o embolia pulmonar masiva, hiper- o hipotiroidismo, trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos.	

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

Dada la ausencia de pruebas sofisticadas y dirigidas, el diagnóstico de PTI constituye un desafío en muchas ocasiones, siendo el diagnóstico diferencial extenso y difícil. Una respuesta a la terapia de primera línea con corticosteroides respalda el diagnóstico de PTI, mientras que la ausencia de respuesta, aunque no la excluye, sí aumenta la probabilidad de otras causas de trombocitopenia. Un análisis retrospectivo en la vida real mostró un error diagnóstico en hasta el 15% de los pacientes adultos diagnosticados de PTI, en los que finalmente se identificó otra causa de trombocitopenia, bien inmune secundaria o no inmune. Los diagnósticos alternativos más comunes son síndromes mielodisplásicos, trombocitopenias familiares, esplenomegalia/hiperesplenismo, enfermedad hepática y pseudotrombocitopenia[25]. En una serie de 181 mujeres con trombocitopenias hereditarias, el 31% de ellas fueron etiquetadas inicialmente con PTI, habiendo recibido, en muchos casos, tratamientos innecesarios como inmunosupresores e, incluso, esplenectomía[26].

En definitiva, el diagnóstico preciso de la PTI es difícil y la prueba ideal para llevarlo a cabo de manera más rigurosa aún no se ha desarrollado, por lo que frecuentemente la enfermedad continúa suponiendo un reto diagnóstico.

4. Puntos relevantes

4.1. Fisiopatología

1

Distintos mecanismos participan en la patogenia de la PTI, lo que justifica la heterogeneidad de la enfermedad. El papel preciso de cada uno de ellos en el desarrollo de la cronicidad de la PTI continúa siendo controvertido. Los mecanismos a los que se atribuye un rol causal son los siguientes:

- Aumento de la destrucción de plaquetas:
  - Autoanticuerpos contra glicoproteínas plaquetarias.
  - Fagocitosis por macrófagos portadores de receptores de la fracción Fc (FcR) en el sistema reticuloendotelial.
  - Desialilación de plaquetas y aclaramiento a través de los receptores de Ashwell-Morell en el hígado.
  - Fijación del complemento.
  - Apoptosis plaquetaria.
- Inhibición de la producción de plaquetas:
  - Anticuerpos que inhiben la proliferación y la diferenciación los megacariocitos.
  - Resistencia de los megacariocitos a la apoptosis.
  - Presencia de anticuerpos frente a c-Mpl, receptor de TPO, cuya unión, y consiguiente estímulo de producción, se ve por tanto bloqueada.

2

Una mejor comprensión, a nivel molecular, de los citados mecanismos permitirá un enfoque de diagnóstico más amplio y conducirá a la aplicación de terapias individualizadas para prevenir el desarrollo crónico y mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen PTI.

4.2. Diagnóstico

1

El diagnóstico de PTI continúa siendo de exclusión y se basa, sobre todo, en la historia clínica, la exploración física, el hemograma y la extensión de sangre periférica.

2

El hallazgo de laboratorio característico es una trombocitopenia aislada y la revisión del frotis de sangre periférica es esencial en el diagnóstico.

3

Las pruebas complementarias deben solicitarse en función de la presentación y el curso clínico de la enfermedad.

4

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios no está indicada de forma rutinaria, aunque puede ser de ayuda en casos difíciles.

5

Con independencia de la edad, el estudio de médula ósea no se debe realizar de forma sistemática.

5. Bibliografía

1. **Zhao Z, Yang L, Yang G, Zhuang Y, Qian X, Zhou X, et al.** Contributions of T lymphocyte abnormalities to therapeutic outcomes in newly diagnosed patients with immune thrombocytopenia. PLoS One. 2015 May 15;10(5):e0126601. PMID: 25978334.
2. **Ji X, Zhang L, Peng J, Hou M.** T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. J Hematol Oncol. 2014 Oct 2;7:72. PMID: 25274611.
3. **Liu B, Zhao H, Poon MC, Han Z, Gu D, Xu M, et al.** Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol. 2007 Feb;78(2):139–43. PMID: 17328716.
4. **Zufferey A, Kapur R, Semple JW.** Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017 Feb 9;6(2):16. PMID: 28208757.
5. **Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R.** An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. Curr Opin Hematol. 2020 Nov;27(6):423–9. PMID: 32868673.
6. **Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, Bein G, Rummel MJ, Santoso S, Sachs UJ.** Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). Eur J Haematol. 2012 Feb;88(2):167–74. PMID: 21985182.
7. **Nieswandt B, Bergmeier W, Rackebrandt K, Gessner JE, Zirngibl H.** Identification of critical antigen-specific mechanisms in the development of immune thrombocytopenic purpura in mice. Blood. 2000 Oct 1;96(7):2520–7. PMID: 11001906.
8. **Nieswandt B, Bergmeier W, Schulte V, Rackebrandt K, Gessner JE, Zirngibl H.** Expression and function of the mouse collagen receptor glycoprotein VI is strictly dependent on its association with the FcRgamma chain. J Biol Chem. 2000 Aug 4;275(31):23998–4002. PMID: 10825177.
9. **Webster ML, Sayeh E, Crow M, Chen P, Nieswandt B, Freedman J, Ni H.** Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIbIIIa versus GPIbalpha antibodies. Blood. 2006 Aug 1;108(3):943–6. PMID: 16861348.
10. **Marini I, Zlamal J, Faul C, Holzer U, Hammer S, Pelzl L, et al.** Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan. Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):196–207. PMID: 31857361.
11. **Quach ME, Dragovich MA, Chen W, Syed AK, Cao W, Liang X, et al.** Fc-independent immune thrombocytopenia via mechanomolecular signaling in platelets. Blood. 2018 Feb 15;131(7):787–96. PMID: 29203584.
12. **Provan D, Semple JW.** Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. EBioMedicine. 2022 Feb;76:103820. PMID: 35074629.

13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009 Mar 12;113(11):2386–93. PMID: 19005182.

14. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.

15. Lozano ML, Revilla N, González-López TJ, Novelli S, González-Porras JR, Sánchez-González B, et al. Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. Ann Hematol. 2016 Jun;95(7):1089–98. PMID: 27098812.

16. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. Blood Rev. 2008 Jul;22(4):187–94. PMID: 18417261.

17. Moulis G, Comont T, Germain J, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Beyne-Rauzy O, Adoue D; CARMEN investigators group. Significance of antinuclear antibodies in primary immune thrombocytopenia: results of the CARMEN registry. Blood Adv. 2020 May 12;4(9):1974–7. PMID: 32384539.

18. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):878. PMID: 9742983.

19. Vishnu P, Duncan J, Connell N, Cooper N, Lim W, Rodeghiero F, et al.; Platelet Immunology Scientific, Standardization Committee. International survey on Helicobacter pylori testing in patients with immune thrombocytopenia: Communication of the platelet immunology scientific and standardization committee. J Thromb Haemost. 2021 Jan;19(1):287–96. PMID: 33070448.

20. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood. 2009 Feb 5;113(6):1231-40. PMID: 18945961.

21. Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, et al. Absence of platelet response after eradication of Helicobacter pylori infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2001 Dec;115(4):1002–3. PMID: 11843840.

22. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. J Thromb Haemost. 2019 May;17(5):787–94. PMID: 30801909.

23. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009 Jun 25;113(26):6511–21. PMID: 19395674.

24. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3308–15. PMID: 25305203.

25. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, Kelton JG. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Adv. 2017 Nov 28;1(25):2414–20. PMID: 29296891.

26. Noris P, Schlegel N, Klersy C, Heller PG, Civaschi E, Pujol-Moix N, et al.; European Hematology Association – Scientific Working Group on Thrombocytopenias and Platelet Function Disorders. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. Haematologica. 2014 Aug;99(8):1387–94. PMID: 24763399.

Capítulo 3

Tratamiento de primera línea

Autoras

Mariana Canaro Hirnyk

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

María Eva Mingot Castellano

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

1. Consideraciones generales

El tratamiento de primera línea se administra, por lo general, en la presentación inicial de los pacientes con trombocitopenia grave y/o manifestaciones hemorrágicas. Los tratamientos al diagnóstico, principalmente corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) poseen un inicio de acción relativamente rápido, típicamente entre 1 y 7 días, y generalmente su uso no se considera apropiado a largo plazo. La mayoría de los adultos con trombocitopenia inmune primaria (PTI) no mantendrá recuentos normales de plaquetas después de los tratamientos de primera línea y precisará terapias de segunda línea. Así pues, el objetivo principal del tratamiento inicial de la PTI es revertir y/o evitar la hemorragia, manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro, por lo general $>20\times10^9$/L. La decisión acerca del momento del inicio y del tipo de tratamiento debe ser individualizada en cada paciente y fase de la enfermedad, procurando minimizar las limitaciones en las actividades de la vida cotidiana para, así, mejorar la calidad de vida y reducir todo lo posible la toxicidad de las terapias administradas.

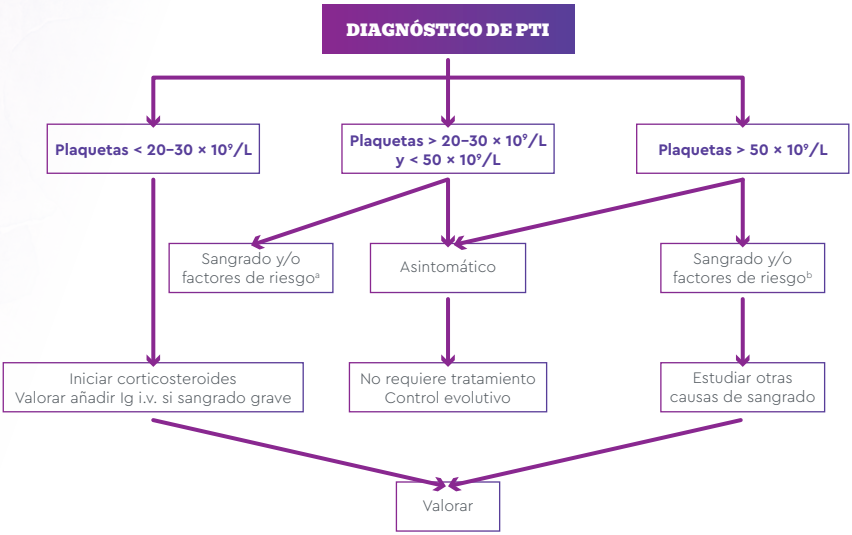
Se debe considerar la preferencia del paciente al discutir las opciones terapéuticas. Siempre que sea posible, se debe buscar el tratamiento ambulatorio de los enfermos, aunque en pacientes adultos de reciente diagnóstico con sangrado activo o recuentos plaquetarios $<20\times10^9$/L se recomienda el ingreso hospitalario para el inicio del tratamiento de primera línea. No obstante, si el paciente permanece asintomático durante las siguientes 48–72 horas, no es necesario que permanezca ingresado hasta que normalice la cifra de plaquetas. Dado que los pacientes de edad avanzada presentan mayor riesgo de hemorragia grave[1], podría estar indicada la observación hospitalaria, aun presentando recuentos $>20\times10^9$/L, en aquellos que, además, estuvieran anticoagulados o sufrieran patologías que pudieran incrementar el sangrado o asociarse a descompensaciones causadas por las terapias administradas.

Finalmente, puesto que no existe evidencia clara para definir un umbral de plaquetas por debajo del cual el riesgo hemorrágico sea especialmente relevante, la decisión de iniciar o no un tratamiento de primera línea no se sustentará únicamente en esta variable, sino que deberá considerar, además, otros factores individuales del paciente.

2. Inicio del tratamiento

Las variables clínicas independientes de la cifra de plaquetas que más pueden influir en la decisión de tratar o no a un paciente de reciente diagnóstico son la presencia y el grado de sangrado, las comorbilidades que predisponen a este, la edad, posibles complicaciones de terapias específicas, la actividad y el estilo de vida, la fatiga, la necesidad de procedimientos invasivos o de terapias adicionales que entrañen un riesgo de sangrado, la accesibilidad a la atención, las expectativas del paciente y su preocupación o ansiedad **(Figura 1)**[2].

De este modo, aunque por lo general se recomienda tratar a los enfermos con plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, cabe realizar una serie de puntualizaciones:



Pautas para el inicio del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI)
[a] Requerimiento de cirugía o técnicas invasivas (colocación de catéter venoso central –CVC –, punción lumbar, etc.), estilo de vida que predisponga a traumatismos, etc.; [b] cirugía del sistema nervioso central (SNC) u ocular, disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, requerimiento de uso de anticoagulantes a dosis plenas.
Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas

Figura 1

- Siempre se debe tratar a: cualquier paciente con PTI y sangrado moderado o grave con independencia del recuento de plaquetas; a todos los que presenten recuentos $< 10 \times 10^9$/L; y a la mayoría de los que los tengan entre 10 y 19×10^9/L y clínica hemorrágica leve.
- Cuando los recuentos se encuentran entre 20 y 30×10^9/L, conviene tratar a: pacientes de nuevo diagnóstico, pacientes de edad > 65 años y pacientes con factores que predispongan al sangrado. En los pacientes con PTI crónica que no hayan requerido terapia y presenten habitualmente recuentos superiores, si en una determinación puntual estos les bajan a este rango, si no existe clínica hemorrágica se puede considerar repetirles un control analítico una o dos semanas después, antes de adoptar la decisión de iniciar el tratamiento, ya que las oscilaciones en los recuentos de plaquetas no son infrecuentes.
- Cuando los recuentos se encuentran entre 30 y 50×10^9/L, en general no se debería iniciar tratamiento. No obstante, este puede ser necesario en circunstancias especiales tales como la presencia de clínica hemorrágica, la necesidad de antiagregación, de anticoagulación o de una intervención quirúrgica. Por otra parte, en este grupo resulta especialmente importante valorar de forma individual el estilo de vida del paciente y el riesgo de traumatismos que puedan ser motivo de sangrado grave, lo que justificaría la administración de tratamiento.
- Con recuentos $> 50 \times 10^9$/L, no se indica tratamiento excepto si el paciente precisa cirugía intracraneal u ocular, o si existe disfunción plaquetaria. Es importante destacar que la presencia de sangrado espontáneo en un paciente con PTI y $> 50 \times 10^9$/L plaquetas obliga a descartar otras causas, dado que es sumamente improbable que la trombocitopenia por sí misma justifique la aparición de este.

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

3. Tratamiento de primera línea

Los corticosteroides, más concretamente predniso(lo)na y dexametasona, siguen siendo los agentes de elección como tratamiento de primera línea en la PTI, aunque probablemente en los próximos años surjan datos de ensayos clínicos que evalúen otro tipo de terapias. La tasa de respuesta inicial al tratamiento con corticosteroides oscila entre el 50 y el 90%, pero solo del 10 al 40% de los pacientes mantiene la remisión a más largo plazo[3]. Hasta el momento actual se carece de evidencia clara para poder desbancar, en pacientes adultos, a este tipo de agentes, a no ser que existan contraindicaciones para su uso. Los efectos adversos más frecuentes incluyen aumento de peso, ansiedad, insomnio, infecciones y diabetes, que son motivo de preocupación para la mayoría de los pacientes pero, aparentemente, en menor medida para los médicos[1].

3.1. Corticosteroides

3.1.1. Predniso(lo)na

La dosis inicial más habitual es 1 mg/kg/día (máximo, 80 mg/día), aunque estudios retrospectivos indican una eficacia similar con dosis iniciales de 0,5 mg/kg/día. Es muy importante limitar la duración del tratamiento con el fin de reducir los efectos secundarios. En este sentido, el tiempo máximo con la dosis inicial de predniso(lo)na es de 3 semanas, tras lo cual se reducirá la dosis progresivamente para su retirada en, como máximo, 8 semanas desde el inicio del tratamiento, incluso si el recuento de plaquetas disminuye durante la reducción de la dosis[2,4]. Si no hay respuesta a la dosis inicial tras 2 semanas, la discontinuación de este tratamiento debe llevarse a cabo de manera más rápida. En estas circunstancias podría ser necesaria la coexistencia del tratamiento de segunda línea junto con el corticosteroide, mientras se realice el descenso de este último.

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

3.1.2. Dexametasona

Es una alternativa a la prednisona. La dosis recomendada es de 40 mg/día durante 4 días, cada 2 semanas, hasta un máximo de entre 3 y 4 ciclos. Así pues, se trata de un tratamiento mejor definido en el tiempo y más recortado. Su uso se asocia a una respuesta más rápida y mayor tasa de respuestas global y completa, aunque sin cambios en la tasa de respuestas sostenidas a 6 meses en ausencia de tratamiento para PTI, por lo que el porcentaje de respuesta mantenida es similar al de la prednisona[6,7]. En cuanto a la toxicidad, el perfil es bastante similar también entre ambos, aunque con algo mayor incidencia de síndrome de Cushing, ganancia de peso y dispepsia entre los que reciben prednisona. Por el contrario, la de eventos adversos psiquiátricos es mayor en los sujetos tratados con dexametasona[8,9].

3.1.3. Metilprednisolona

Un estudio aleatorizado prospectivo comparó el uso de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día frente a prednisolona a 1 mg/kg/día. La tasa de respuestas globales fue mayor en el grupo de metilprednisolona (80 *vs.* 52,7%), habiéndose conseguido además en menos tiempo (4,7 *vs.* 8,4 días). No existieron diferencias en el perfil de seguridad[10].

3.2. Inmunoglobulinas

El uso de Ig i.v. ha conseguido aumentar, en un periodo de tiempo de 24 a 48 horas, los recuentos plaquetarios en el 85% de los sujetos tratados. No obstante, esta respuesta es transitoria y no suele perdurar más allá de 3 a 4 semanas. Por este motivo, se considera un esquema de tratamiento limitado a situaciones de urgencias o sangrado activo, ausencia de respuesta a tratamiento o contraindicación para corticosteroides[11].

Las pautas de dosificación actuales recomiendan la administración de 1 g/kg de Ig i.v. durante 1 o 2 días, en dosis única, repetida según se requiera en función de la respuesta plaquetaria. En pacientes mayores de 65 años, se recomienda el inicio con dosis de 0,4 g/kg, con una duración de

entre 3 y 5 días. En los últimos años se han publicado recomendaciones con dosis inferiores que pueden ser de utilidad: 0,2–0,4 g/kg/día, repitiendo la misma dosis a los 3 días en ausencia de respuesta[12].

Los efectos secundarios más comunes son dolores de cabeza, escalofríos, artralgia y dolor de espalda. Las complicaciones graves se suelen limitar sobre todo a eventos trombóticos, aunque su aparición es infrecuente. La hidratación adecuada antes de la administración puede ayudar a reducir el riesgo de lesión renal aguda.

3.3. Transfusión de plaquetas

En general no está indicada la transfusión de plaquetas en pacientes con PTI, dado que su utilidad es limitada. Sin embargo, en aquellos pacientes que presenten un sangrado que suponga un compromiso vital sí se debe llevar a cabo este procedimiento, que se debe combinar con la administración de Ig i.v. y metilprednisolona a dosis elevadas, de forma urgente. En estos casos se suelen transfundir varias dosis al día y la eficacia se debe valorar principalmente por el cese del sangrado y no tanto por el incremento de la cifra de plaquetas[13].

3.4. Tratamientos combinados en primera línea

Además de corticoides con o sin Ig i.v., se han evaluado otras opciones en primera línea en pacientes con PTI. El empleo de rituximab asociado a dexametasona se ha asociado a un ligero aumento de respuestas mantenidas a los 6 meses, pero con resultados muy similares a la monoterapia a los 12 meses[14], por lo que no se aconseja su empleo en primera línea. Por otro lado, se ha explorado la administración de agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) en primera línea, pero en la actualidad se desaconseja su uso en esta situación excepto en el contexto de un ensayo clínico o a no ser que el paciente se encuentre en una situación de emergencia grave por sangrado. En los pacientes con sangrado potencialmente fatal, se aconseja el empleo de Ig i.v., corticosteroides y transfusión de plaquetas, a los que se añadirían 1 o 2 dosis (en función de la respuesta) de 5–10 µg/kg de romiplostim[15].

3.5. Medidas adicionales

3.5.1. Suspensión de tratamientos hemostáticos

Cuando el paciente presente recuentos plaquetarios $< 20 \times 10^9$/L, se deben suspender todos aquellos fármacos con capacidad antiagregante o anticoagulante, incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos. Con recuentos entre 20 y 50×10^9/L, se debe valorar dicha suspensión de forma individualizada, con arreglo al riesgo cardiovascular de cada paciente (*consultar el capítulo 11, dedicado a las situaciones especiales*).

3.5.2. Fármacos antifibrinolíticos

Los fármacos antifibrinolíticos pueden ser usados en situaciones de sangrado activo o para la prevención de hemorragias en procesos invasivos con trombocitopenia. Las dosis de ácido tranexámico recomendadas son de 20 mg/kg/día, repartidas en 2 o 3 tomas.

3.5.3. Prevención de osteopenia

En caso de uso de corticosteroides, sería recomendable la prevención de la osteopenia, ya que hasta el 30% de los pacientes podría presentar fracturas patológicas. El tratamiento de prevención debe comenzar desde el inicio de los corticosteroides y puede consistir en la combinación de vitamina D oral, a dosis de 800–1.000 UI/día, más calcio, a dosis de 1.000-1.200 mg/día, este último preferiblemente ingerido en la propia dieta (de lo contrario, se recurriría a suplementos). El tratamiento de la osteoporosis se realizará con bifosfonatos. La indicación de este tratamiento será[16]:

- En mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 50 años si:
  - Están en tratamiento con corticosteroides a dosis de 5 mg/día durante > 3 meses.
  - Su densidad mineral ósea (DMO), medida mediante absorciometría con rayos X de doble energía (*dual-energy X-ray absorptiometry* –DXA–), ha obtenido una puntuación T < –1,5 y van a recibir o están recibiendo corticosteroides a dosis > 2,5 mg/día durante > 3 meses.

- En mujeres premenopáusicas o varones menores de 50 años si:
  - Poseen historia de fracturas previas por fragilidad.
  - Van a recibir o están recibiendo dosis de corticosteroides elevadas.
  - Su DMO, estimada por DXA, obtiene una puntuación T < −1,5 y van a recibir o han recibido > 5 mg/día durante > 3 meses.

3.5.4. Profilaxis para evitar infecciones

Existe poca evidencia en PTI sobre el uso de profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, herpes virus (*herpes simplex virus* –HSV–) o virus de la hepatitis B (VHB), los agentes responsables de tuberculosis o hepatitis B. Algunas de las recomendaciones en patología hematológica benigna se detallan a continuación[17]:

- Para *Pneumocystis carinii*, se debe emplear trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), 80 mg TMP y 400 mg SMX, diariamente o en dosis doble 3 veces por semana. Se debe suspender al suspender los corticosteroides. Ante intolerancia a TMP/SMX, se puede usar dapsona o pentamidina nebulizada una vez al mes. Esta profilaxis se recomienda si el paciente está, o va a estar, en tratamiento con:
  - Prednisona, a dosis de ≥ 30 mg/día durante ≥ 4 semanas.
  - Prednisona, a dosis de 15 a 30 mg/día durante ≥ 8 semanas.
  - Prednisona, a dosis de ≥ 10 mg/día, y concurren 2 o más de las siguientes condiciones: edad > 65 años, enfermedad pulmonar, uso concomitante de otro agente inmunosupresor.
- Para *Mycobacterium tuberculosis*, si se prevé el uso de predniso(lo)na a dosis > 10 mg durante más de 4 semanas, convendría realizar la prueba de tuberculina. En caso de positividad, se debe consultar con el Servicio de Infecciosos.
- Para HSV, en caso de antecedentes de infecciones previas, edad mayor de 60 años y/o empleo de dosis de corticosteroides superiores a 10 mg al día, es recomendable el uso de aciclovir a dosis de 400 mg/día. Conviene valorar la inmunización en sujetos mayores de 50 años con estas características, preferiblemente 4 semanas antes de iniciar el tratamiento esteroideo.
- Para VHB, en pacientes con pruebas de anticuerpos frente al antígeno core del VHB (HBcAc) y antígeno de superficie de VHB (HBsAg) positivas,

ante el empleo de predniso(lo)na a dosis de 20 mg/día durante ≥4 semanas o dosis de 10–20 mg/día durante ≥8 semanas, se debe realizar profilaxis con entecavir o tenofovir, que debe valorarse con el Servicio de Digestivo. En caso de Ac VHB core positivo y Ag VHB negativo, se debe monitorizar.

3.5.5. Otras medidas de interés para pacientes en tratamiento con corticosteroides a largo plazo, si fuera necesario

- Determinar la presión arterial y el peso con una periodicidad de entre 2 y 4 semanas.
- Determinar la hemoglobina glicosilada cada 3 meses a partir de los primeros meses de tratamiento.
- Monitorizar el hipoaldosteronismo (en una muestra extraída por la mañana) a partir de los 3 meses, especialmente si el *tapering* (reducción gradual) de los corticosteroides se prolonga en el tiempo. Conviene recordar que se ha detectado hipoaldosteronismo en más del 60% de los pacientes a los 3 meses de iniciar un tratamiento con corticosteroides.
- Monitorizar los lípidos y el potasio cada 6 meses a partir del primer mes de tratamiento.
- Controlar en oftalmología, con periodicidad entre semestral y anual, la posibilidad de aparición de cataratas o glaucoma.

4. Puntos relevantes

1

La decisión de iniciar el tratamiento se basa en las manifestaciones hemorrágicas y en la cifra de plaquetas ($<20\times10^9$/L).

2

El tratamiento de primera línea son los glucocorticoides (prednisona 0,5–1 mg/kg o dexametasona 40 mg/día durante 4 días).

3

La duración del tratamiento con predniso(lo)na es de un máximo de 8 semanas y la del tratamiento con dexametasona de 4 ciclos.

4

La adición de Ig i.v. se reserva para pacientes con hemorragia grave.

5

En situación de sangrado grave se debe plantear tratamiento combinado: Ig i.v., metilprednisolona a dosis altas, transfusión de plaquetas, valorando el uso de antifibrinolíticos y/o AR-TPO.

6

Se recomienda el ingreso hospitalario durante al menos 48–72 horas a un paciente de reciente diagnóstico con cifras de plaquetas $<20\times10^9$/L.

7

En pacientes en tratamiento con corticosteroides conviene iniciar profilaxis de osteopenia con vitamina D y calcio.

8

En pacientes en tratamiento esteroideo de duración >4 semanas conviene valorar la profilaxis de infecciones.

5. Bibliografía

1. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010 Jan 14;115(2):168–86. PMID: 19846889.
2. **Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al.**; Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. Med Clin (Barc). 2012 Mar 17;138(6):261.e1–261.e17. PMID: 22257609.
3. **Cines DB, Bussel JB.** How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2005 Oct 1;106(7):2244–51. PMID: 15941913.
4. **Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM.** Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. Hematol Transfus Cell Ther. 2018 Jan-Mar;40(1):50–74. PMID: 30057974.
5. **Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al.**; Committee for the Revision of "Reference Guide for Management of adult ITP" Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. Int J Hematol. 2020 Mar;111(3):329–51. PMID: 31897887.
6. **Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al.** A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. Acta Haematol. 2016;136(2):101–7. PMID: 27189086.
7. **Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, Wang ZC, et al.** High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood. 2016 Jan 21;127(3):296–302; quiz 370. PMID: 26480931.
8. **Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al.** High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016 Oct;3(10):e489-e496. PMID: 27658982.

9. **Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A.** Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis. TH Open. 2017 Jul 14;1(2):e73-e81. PMID: 31249913.
10. **Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al.** Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1998 Dec;103(4):1061–3. PMID: 9886319.
11. **Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P.** Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Br J Haematol. 1999 Dec;107(4):716–9. PMID: 10606875.
12. **Zhou Z, Qiao Z, Li H, Luo N, Zhang X, Xue F, Yang R.** Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases. Autoimmunity. 2016;49(1):50–7. PMID: 26525513.
13. **Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O.** Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2008 Nov;100(5):762–5. PMID: 18989518.
14. **Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al.** Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2015 Feb;2(2):e75–81. PMID: 26687612.
15. **Roumier M, Le Burel S, Audia S, Chauchet A, Gousseff M, Hamidou M, et al.** High dose romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2021 Feb 1;96(2):E43-E46. PMID: 33125750.
16. **González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM.** Clinical practice guidelines for posmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). Rev Clin Esp (Barc). 2015 Dec;215(9):515–26. PMID: 26434811.
17. **Malpica L, Moll S.** Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):319–27. PMID: 33275674.

Capítulo 4
Tratamiento de segunda línea

Autores

Cristina Pascual Izquierdo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Tomás José González López
Hospital Universitario de Burgos
Reyes Jiménez Bárcenas
Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga
María Elsa López Ansoar
Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo
Isabel Caparrós Miranda
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

1. Consideraciones generales

A la hora de enfocar el tratamiento de segunda línea de la trombocitopenia inmune primaria (PTI), lo fundamental es individualizar este tratamiento teniendo en cuenta los pros y contras de las diversas terapias disponibles y, por otro lado, considerar las diversas comorbilidades que presentan los pacientes. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) son actualmente, junto con fostamatinib, la alternativa terapéutica que ofrece mayor eficacia y menor toxicidad para los pacientes con PTI en segunda línea de tratamiento. Esta consideración es similar a la señalada en diversas guías internacionales –Updated International Consensus Report, American Society of Hematology (ASH)–[1,2]. En las guías del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI) de 2022/2023 se sugiere que cualquiera de los AR-TPO (romiplostim, eltrombopag, avatrombopag) se puede utilizar como primera estrategia de tratamiento en segunda línea. En caso de refractariedad a los AR-TPO, se debe valorar como primera opción terapéutica la adición de otros inmunosupresores o inmunomoduladores al tratamiento habitual[3], o emplear fostamatinib.

Fostamatinib, a diferencia de lo señalado en las guías del GEPTI de 2021[4], se considera ahora como una opción de tratamiento también útil en esa primera estrategia de tratamiento en segunda línea y, además, especialmente indicada cuando el paciente presenta una trombosis, arterial o venosa, y/o antecedentes de fenómenos tromboembólicos moderados o graves.

Como segundas opciones de tratamiento dentro del tratamiento de segunda línea se encontraría rituximab y, en ciertos pacientes y situaciones, la realización de una esplenectomía. La **Tabla 1** detalla las características favorables y menos favorables de cada una de las opciones terapéuticas de segunda línea.

2. Agonistas del receptor de la trombopoyetina

2.1. Mecanismo de acción

Los AR-TPO son fármacos de elevada eficacia y escasa toxicidad que resultan muy útiles para el tratamiento de segunda línea de la PTI. Su mecanismo

Tabla 1

Recomendaciones para el tratamiento de segunda línea en la trombocitopenia inmune primaria (PTI)

Tratamiento	AR-TPO	Fostamatinib	Rituximab	Esplenectomía
Jerarquía	Primera estrategia.	Primera estrategia.	Segunda estrategia.	Segunda estrategia.
Aspectos positivos	TR > 80% y TRM > 30%. Buen perfil de seguridad.	TR > 80% en segunda línea de tratamiento, > 40% en pacientes hiperrefractarios. Respuestas tempranas.	TR 50–60%, TRM 20%. Tolerancia buena, no se precisa el tratamiento a largo plazo.	TR y TRM 50–70%. Coste bajo. Única opción potencialmente curativa en el momento actual.
Aspectos negativos	Coste.	Coste.	Depleción B, neutropenia, hipogammaglobulinemia.	Efectos a corto y largo plazo: trombosis, infecciones, necesidad de vacunación. Posibilidad de complicaciones posquirúrgicas.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; TR: tasa de respuesta; TRM: tasa de remisión.

de acción es diferente al de los agentes que se habían estado utilizando hasta el año 2009 para tratar esta patología, al inducir el incremento de la producción plaquetaria tras interaccionar con c-Mpl, el receptor de la trombopoyetina (TPO).

2.2. Dosis y pautas de administración

En España, en el momento de elaborar esta guía, se dispone de 3 AR-TPO aprobados para esta enfermedad, los ya citados romiplostim, eltrombopag y avatrombopag. Según la información de la ficha técnica, avatrombopag se inicia a una dosis de 20 mg diarios en adultos, siendo posible ajustarla en función de la respuesta plaquetaria con un rango de dosificación de entre 20 mg una vez a la semana y 40 mg una vez al día. Se administra por vía oral, no interacciona con alimentos y no se requieren monitorizaciones adicionales durante el tratamiento. Según los datos del ensayo clínico de fase III, avatrombopag demuestra excelentes tasas de

respuesta plaquetaria rápida y sostenida, obteniendo un incremento del número de plaquetas ya en el octavo día de tratamiento en el 66% de los pacientes y a los 28 días un 84,4%[5,6].

Eltrombopag se inicia a dosis orales de 50 mg diarios en adultos (25 mg diarios en los enfermos procedentes del este asiático), que se puede ajustar al alza en caso de necesidad, pero sin sobrepasar los 75 mg diarios. Este agente posee una vida media de 35 horas en pacientes con PTI, por lo que los regímenes de dosificación alternativos que administran la medicación con frecuencia menor de una vez al día son razonables. Eltrombopag interacciona con los alimentos ricos en calcio, por lo que será necesario evitar estos desde 4 horas antes y hasta 2 horas después de su administración. Será necesaria asimismo la monitorización de las pruebas de función hepática en los pacientes con este tratamiento.

Romiplostim se inicia, según la información de prescripción, a una dosis de 1 µg/kg/semana por vía subcutánea. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren dosis de 3 µg/kg/semana para responder, por lo que en la práctica clínica se suele iniciar a 3 µg/kg/semana, llegando a una dosis máxima de 10 µg/kg/semana. Teniendo en cuenta su farmacocinética, no se recomienda la administración cada 2 semanas, a no ser que el enfermo esté en protocolo de discontinuación o con requerimiento de dosis muy bajas.

2.3. Eficacia y seguridad

Numerosos estudios fase III han demostrado la eficacia y seguridad de los 3 AR-TPO con indicación para PTI en España, aunque la experiencia es algo mayor con eltrombopag y romiplostim[7,8]. Cabe señalar que en más del 80% de los pacientes se logra una respuesta, siendo similar la eficacia en pacientes con y sin esplenectomía, y a cualquier edad. Además, no existe resistencia cruzada entre ellos[9]. Considerados en principio como tratamientos crónicos, en un capítulo posterior se hará alusión al hecho de que un porcentaje importante de pacientes tratados con AR-TPO puede suspender su tratamiento manteniendo posteriormente con éxito cifras de plaquetas que en ocasiones se corresponden con respuestas completas (RC) pero que, en cualquier caso, son hemostáticas.

Los AR-TPO son fármacos bien tolerados, siendo la cefalea, de leve a moderada, el efecto secundario más comúnmente señalado. Si el paciente recibe tratamiento con eltrombopag, resulta recomendable la monitorización de las transaminasas hepáticas debido al riesgo asociado de hepatotoxicidad, precaución que no se requiere con los otros 2 AR-TPO.

La fibrosis medular asociada al empleo terapéutico de los AR-TPO resulta en el momento actual una preocupación más teórica que real, ya que la práctica clínica no confirma la existencia de este riesgo: aunque un 5% de los pacientes podría desarrollar fibrosis medular reticulínica, esta sería fácilmente reversible con la suspensión del agente, no existiendo riesgo de fibrosis colágena irreversible[10]. Por otro lado, aunque en estudios aleatorizados no se demostró un incremento significativo del riesgo de eventos trombóticos, arteriales o venosos, asociados al uso de AR-TPO en comparación con placebo, en la práctica clínica estos agentes parecen incrementar entre 2 y 3 veces el riesgo de estas complicaciones[11]. En cualquier caso, no se ha establecido el mecanismo patogénico responsable del riesgo trombótico asociado con los AR-TPO[12].

El perfil de eficacia y seguridad de los distintos AR-TPO es equiparable, por lo que a la hora de elegir un agente se deberán considerar las preferencias y el estilo de vida del paciente para escoger el tratamiento que mejor se adapte a sus necesidades. Si el paciente no respondiera al AR-TPO elegido, se recomienda probar otro agente de la misma clase. Tal y como se ha adelantado, en caso de refractariedad al grupo terapéutico, se puede considerar la adición de dosis bajas de corticosteroides al tratamiento habitual o el empleo de fostamatinib[3].

3. Fostamatinib

A la hora de abordar el tratamiento de segunda línea en la PTI, resulta necesaria su individualización en todos y cada uno de los pacientes. En este contexto, fostamatinib constituye, junto con los AR-TPO, una opción terapéutica de evidencia muy robusta como primera estrategia de tratamiento de segunda línea. Además, debería ser el fármaco de elección para los pacientes con alto riesgo tromboembólico en esta fase de la terapia.

3.1. Mecanismo de acción

Fostamatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa esplénica (Syk), que previene la fagocitosis de plaquetas mediada por autoanticuerpos unidos simultáneamente a estas y a los receptores Fc del macrófago en el bazo[13].

3.2. Dosis y pautas de administración

Fostamatinib se administra por vía oral (con o sin alimentos), iniciándose a dosis de 100 mg 2 veces al día. Si después de 4 semanas el recuento de plaquetas continúa siendo inadecuado, se puede aumentar la dosis a 150 mg con la misma periodicidad. Si no existe respuesta después de 4 semanas de tratamiento a la dosis más alta, el fármaco debe ser discontinuado.

3.3. Eficacia y seguridad

Fostamatinib ha demostrado su eficacia en 2 ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (*FIT1* y *FIT2*)[14]. Los pacientes incluidos eran adultos con PTI persistente/crónica, con una larga evolución de la enfermedad (mediana de duración de esta: 8,5 años) y que habían recibido ≥ 1 tratamiento previo, con una mediana de tratamientos previos de 3 (rango: 1–13). El porcentaje de pacientes con respuesta global (RG) fue del 43% con fostamatinib frente al 14% en el brazo de placebo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con respuesta plaquetaria estable (RE) a las 24 semanas fue del 18% en el brazo de fostamatinib y del 2% en el brazo de placebo ($p < 0,001$). La mediana de tiempo hasta obtener una respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9$/L) fue de aproximadamente 15 días, tanto en los pacientes con RG como con RE. Tanto en unos como en otros, la mediana del recuento plaquetario se mantuvo de forma consistente $\geq 50 \times 10^9$/L a partir de la semana 6. La incidencia de hemorragias y el uso de tratamientos de rescate fueron menores en los pacientes que recibieron fostamatinib respecto a placebo.

En el análisis conjunto de los ensayos *FIT1* y *FIT2*, la tasa de RG (TRG) obtenida con fostamatinib fue mayor, con respecto a placebo, en todos los subgrupos conformados con arreglo a la edad, el sexo, la duración

de la PTI, el recuento basal de plaquetas, la esplenectomía previa y el uso previo de rituximab o AR-TPO. Por otro lado, en un análisis *post hoc*, fostamatinib fue un tratamiento más eficaz en segunda que en tercera o posteriores líneas (se observaron recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9$/L en el 78 *vs.* 48% en pacientes de segunda línea *vs.* pacientes de tercera línea o posterior, respectivamente)[15].

Asimismo, se debe resaltar que, en el estudio *FIT3*, un estudio de extensión abierto de pacientes previamente incluidos en *FIT1* y *FIT2*, fostamatinib demostró eficacia mantenida a largo plazo. Tras una mediana de 6,7 meses de exposición (rango: < 1–31 meses) se observó RE en el 18% de los pacientes y RG en el 44%, siendo la mediana de duración de la respuesta > 28 meses[16]. En un estudio posterior, el 54 y el 70% de los pacientes alcanzaron un recuento de plaquetas ≥ 50 o $\geq 30 \times 10^9$/L, respectivamente, tras una mediana de 19 meses de exposición a fostamatinib (rango: < 1–61,7 meses)[17].

Los eventos adversos (EA) más comunes fueron diarrea, hipertensión, náuseas, epistaxis y alteración de la función hepática. La mayoría fueron leves/moderados y se manejaron bien con reducción o interrupción de la dosis, y/o medicación secundaria. No se observó un aumento de los EA ni la aparición de nuevas toxicidades durante el tratamiento a largo plazo (seguimiento de 62 meses con 229 pacientes por año)[14,16,17].

Se ha documentado una incidencia de eventos tromboembólicos del 0,7%, es decir, más baja en comparación con otros tratamientos para la PTI. En los estudios realizados, solo un paciente presentó una incidencia de este tipo, en concreto un accidente isquémico transitorio leve, no relacionado con el tratamiento[17]. Por otra parte, dado el mecanismo de acción de fostamatinib, este fármaco no posee efecto inmunosupresor, por lo que no sorprende que la tasa de infecciones reportada en los estudios *FIT1* y *FIT2* fuera solo ligeramente superior con respecto a placebo (30 *vs.* 21%) o que la tasa de infecciones moderadas o graves fuera similar (8 *vs.* 6%)[14].

Finalmente, cabe añadir que existen datos relativos al uso de fostamatinib en la vida real en PTI, interesantes en términos tanto de eficacia como de seguridad, en monoterapia o en terapias combinadas. El uso de otros fármacos, concretamente AR-TPO, como terapia puente para, a continuación, utilizar fostamatinib en monoterapia también se ha reportado recientemente[18].

4. Rituximab

4.1. Mecanismo de acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20, presente en la superficie de los linfocitos B, que causa una depleción transitoria de estos, con la consiguiente disminución de la producción de anticuerpos.

4.2. Dosis y pautas de administración

La dosis estándar, adoptada de su uso primigenio en linfoma, consta de 4 dosis semanales de 375 mg/m^2[19]. Existen 2 opciones alternativas, la de dosis baja, similar a la primera excepto en que cada una de las 4 dosis semanales es de 100 en lugar de 375 mg/m^2[20] y la de dosis fija, adoptada de su uso en artritis reumatoide, 1.000 mg/día administrados en los días 1 y 15[21]. Ninguna de las 3 pautas presenta diferencias significativas con respecto al resto en cuanto al número de respuestas totales y la duración de estas, aunque parece que el tiempo hasta alcanzar una respuesta podría verse incrementado con el uso de bajas dosis. La dosis más empleada en la práctica clínica es la de 4 dosis semanales de 375 mg/m^2.

4.3. Eficacia y seguridad

Las TRG oscilan entre el 53 y el 73%, y las TRC entre el 20 y el 54%. La mediana de duración de la respuesta es de 10 meses y el porcentaje de pacientes con remisiones a largo plazo durante más de 3 a 5 años oscila entre el 20 y el 30%. Los pacientes que consiguen RC presentan respuestas más duraderas que los que solo logran respuestas parciales[22-24]. Se ha definido una serie de factores predictores de respuesta[25,26]:

- **Edad y sexo.** En algunos estudios clínicos se pone de manifiesto una mayor probabilidad de respuesta a rituximab entre mujeres menores de 40 años, especialmente con duraciones de la enfermedad inferiores a 12 meses, que se refleja tanto en las RG como en las RC y en el nivel de duración de la respuesta.

- **Duración de la enfermedad.** La administración antes de la fase crónica conduce a una mayor probabilidad de respuesta. Por otro lado, cuando esta es completa, existe mayor probabilidad de obtener remisiones prolongadas.
- **Anticuerpos antiplaquetarios.** Parece existir una asociación entre una mayor tasa de respuestas y la presencia de autoanticuerpos frente a GPIIb/IIIa.

En cuanto a los efectos secundarios, cabe destacar la posibilidad del desarrollo de reacciones infusionales durante la primera infusión, como respuesta a la liberación inmediata de citocinas. Por este motivo, es aconsejable incluir premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y paracetamol, administrados 30 minutos antes de iniciar el tratamiento. La frecuencia de aparición es menor en pacientes con patología autoinmune que en los oncológicos[23].

Dos complicaciones que pueden asimismo aparecer, aunque con poca frecuencia, son la enfermedad del suero y la hipogammaglobulinemia. La primera es una reacción grave de hipersensibilidad retardada, que aparece entre 10 y 14 días después de la infusión, antes en pacientes con patología autoinmune que en pacientes oncológicos, y que se caracteriza por fiebre, *rash*, poliartralgias, proteinuria, hematuria, elevación de parámetros inflamatorios y disminución del complemento[27]. La hipogammaglobulinemia aparece raramente con las pautas usadas en PTI, aunque la frecuencia es algo mayor en retratamiento. No se debe olvidar que una PTI puede constituir la manifestación inicial de una inmunodeficiencia variable común. Así pues, conviene monitorizar los niveles de inmunoglobulinas antes del inicio de tratamiento y después de este[24]. Otro posible EA asociado al uso de rituximab es el desarrollo de neutropenias tardías, que aparecerían más de 4 semanas después del tratamiento. No procede llevar a cabo ninguna medida, ya que, en la mayor parte de los casos, la resolución es espontánea y sin complicaciones infecciosas asociadas[28].

Entre las patologías infecciosas asociadas al uso de rituximab cabe mencionar la leucoencefalopatía multifocal progresiva a raíz de la reactivación del poliomavirus humano 2 (VJC). No obstante, esta es también una complicación rara, estando, los pocos casos documentados, asociados especialmente al tratamiento de patología oncológica y, en menor proporción,

a patologías autoinmunes[29]. Por otra parte, para evitar la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), los pacientes con anticuerpos frente al antígeno *core* del VHB (HBcAc), portadores ocultos, deben recibir profilaxis con lamivudina, y los pacientes que sean, o bien portadores activos, es decir, positivos para el antígeno de superficie de VHB (HBsAg), o bien portadores inactivos, es decir, positivos para VHB en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), deben recibir profilaxis con entecavir o tenofovir[30]. Cabe finalmente añadir que, para minimizar la disminución de la respuesta inmune posvacunal, conviene que las vacunas se administren, como mínimo, 4 semanas antes o 6 meses después de la administración de rituximab[31].

5. Esplenectomía

5.1. Justificación en el paciente con trombocitopenia inmune primaria

El bazo funciona como un sitio de producción de anticuerpos frente a glicoproteínas de la membrana plaquetaria por parte de los linfocitos B y es el principal órgano, junto con el hígado, encargado de la fagocitosis de plaquetas recubiertas con anticuerpos antiplaquetarios mediada por la vía de señalización SyK (diana de fostamatinib)[32].

5.2. Jerarquía en la segunda línea del manejo de la trombocitopenia inmune primaria

La esplenectomía se contempla como segunda estrategia de segunda línea. Los aspectos prácticos que se deben tener en cuenta a la hora de indicar una esplenectomía se resumen en la **Tabla 2**. Aunque se ha descrito como el tratamiento de segunda línea con mayor tasa de remisiones completas, 80%, con entre un 50 y un 60% de respuestas a largo plazo, la aparición en los últimos años de nuevos tratamientos farmacológicos con menores condicionantes negativos para el paciente a largo plazo la ha relegado a un plano cada vez más secundario[33,34]. Así lo atestiguan la mayor parte de las recomendaciones de los principales grupos de trabajo:

Tabla 2

Aspectos prácticos que hay que tener en cuenta en el paciente que va a ser sometido a esplenectomía

Antes de la esplenectomía	Estudios de utilidad no probada
Seleccionar adecuadamente al paciente, con arreglo a la edad, el peso, la comorbilidad, la actividad laboral, el estilo de vida y las preferencias de tratamiento.	Vigilar la competencia hemostática. Si no existe contraindicación hemorrágica, realizar profilaxis antitrombótica con HBPM hasta 4 semanas tras el procedimiento.
Realizar estudios previos al procedimiento: • Valoración por servicios de cirugía y anestesia. • TC abdominal para definir el tamaño del bazo y la existencia de bazos accesorios. • Posible realización de aspirado de médula ósea para descartar otras causas de trombocitopenia, sobre todo en pacientes de edad avanzada, sin respuesta a tratamiento o con otras citopenias.	Valorar la realización de profilaxis antibiótica (amoxicilina o eritromicina en alérgicos a penicilina) en todos los niños sometidos a esplenectomía y en adultos con pobre respuesta a la vacunación, inmunocomprometidos o con infecciones de repetición. Vacunar frente a gripe con periodicidad anual.
Vacunar frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de tipo B y *Neisseria meningitidis*, haciéndolo, idealmente, al menos 2 semanas antes del procedimiento.	Educar al paciente en el reconocimiento precoz de síntomas en relación con posibles complicaciones (infecciones y trombosis).
	Ante el elevado riesgo de infecciones como babesiosis o malaria, realizar profilaxis en caso de viajes a áreas endémicas.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; TC: tomografía computarizada.

- La Guía de Consenso Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la PTI (2019 International Consensus Report Guideline) la sitúa por detrás de los AR-TPO y de otras opciones farmacológicas de segunda línea[35].
- Las Guías de la ASH de 2019 (ASH Practice Guidelines) recomiendan la esplenectomía como tercera opción de segunda línea, por detrás de AR-TPO y rituximab, pero inciden en la invidualización y las preferencias del paciente, de tal modo que la consideran como primera opción por delante del tratamiento médico en pacientes que deseen una respuesta duradera y quieran evitar fármacos[36].

- Las recomendaciones de los grupos alemán, suizo y austríaco contemplan la esplenectomía como una opción en pacientes refractarios; no la sitúan en segunda línea al mismo nivel de los AR-TPO y únicamente la recomiendan, en esta fase, para situaciones de emergencia[37].
- El grupo japonés (ITP Group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team) la contempla como una opción más de segunda línea, junto a AR-TPO y rituximab[38].

5.2.1. Recomendación del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune

En el contexto actual, con varias opciones de tratamiento farmacológico eficaces y seguras en segunda línea y otras en desarrollo, la recomendación del GEPTI es reservar la indicación de esplenectomía para pacientes seleccionados en función de sus comorbilidades, estilo de vida y preferencias, e intentar retrasarla hasta que el enfermo haya mostrado respuesta subóptima al menos a una línea de tratamiento médico de segunda línea.

5.3. Momento idóneo para llevar a cabo el procedimiento

Todos los grupos coinciden en que se debe esperar al menos 12 meses desde el diagnóstico de PTI, por la posibilidad de remisiones espontáneas. No se han validado factores predictores de respuesta. Únicamente se ha propuesto que esta es mejor en pacientes < 50 años, en aquellos con respuesta previa a corticosteroides y en los que alcanzan un recuento plaquetario dentro de la normalidad en la primera semana tras el procedimiento[32,33]. El valor predictivo de los estudios de cinética plaquetaria es controvertido, aunque existen recomendaciones de expertos a favor de su realización antes de la esplenectomía[32,39].

Por lo general, la esplenectomía puede llevarse a cabo de forma segura con cifras muy bajas de plaquetas, si bien son deseables valores $> 20 \times 10^9$/L e, incluso, el consenso internacional y el grupo japonés recomiendan realizarla con recuentos $> 50 \times 10^9$/L. Para alcanzar una cifra de plaquetas adecuada antes de la cirugía se usan, por lo general, corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas, AR-TPO o combinaciones de estos fármacos.

5.4. Método

La técnica de elección es la vía laparoscópica, por su menor morbimortalidad con respecto a la laparotomía[32,40]. No se han definido contraindicaciones específicas para la intervención, aunque la tasa de morbilidad aumenta en relación con factores como la obesidad, la edad avanzada y la pluripatología crónica.

5.5. Complicaciones

Las complicaciones inmediatas más frecuentes son la hemorragia, principal causa de mortalidad del procedimiento, el posible daño por laceración a órganos circundantes y las trombosis postoperatorias, sobre todo en el área esplenoportal. Las complicaciones tardías más frecuentes incluyen las infecciones y los eventos trombóticos venosos y arteriales. Es importante educar al paciente de cara a la identificación precoz de posibles síntomas de estas complicaciones. No existen recomendaciones específicas con respecto a la profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) tras la cirugía, aunque su realización constituye una práctica habitual. La duración óptima de esta sería de hasta 4 semanas tras el procedimiento, siempre y cuando no hubiera contraindicación por hemorragia o trombocitopenia grave.

5.5.1. Vacunación para la prevención de las infecciones

Al menos 2 semanas antes de la esplenectomía, debe realizarse la vacunación del paciente frente a *Haemophilus influenzae* de tipo B, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, con sus revacunaciones pertinentes. Los pacientes también deben ser vacunados frente a la gripe de forma anual. En los pacientes <25 años debe considerarse asimismo la vacunación frente a meningococo del serogrupo B1.

La posibilidad de sepsis tras la esplenectomía se ha reducido en los últimos años con la implementación rutinaria de la vacunación frente a gérmenes encapsulados. Sin embargo, aunque no existe consenso, lo habitual es la realización de profilaxis con antibióticos (amoxicilina o eritromicina en

alérgicos a penicilina) en todos los niños sometidos a esplenectomía y en adultos con pobre respuesta a la vacunación, inmunocomprometidos o con infecciones de repetición. No existe acuerdo en el régimen más adecuado de profilaxis ni en su duración, llevándose a cabo desde 3 meses a 2 años tras la realización del procedimiento.

5.6. Alternativas a la esplenectomía

La irradiación y la embolización esplénicas podrían constituir 2 procedimientos para bloquear la participación del bazo en la PTI sin necesidad de su extracción. La irradiación esplénica es un procedimiento que se utiliza de forma paliativa para reducir el tamaño del bazo en pacientes con esplenomegalia sintomática o con riesgo de rotura esplénica[41], aunque no existe evidencia en la literatura en cuanto a un uso habitual en pacientes con PTI. En el caso de la embolización, un único grupo ha comunicado sus resultados, que avalarían este método como una alternativa menos cruenta a la esplenectomía en pacientes con PTI, con tasas de respuesta del 50% y un 30% de pacientes en recaída en los primeros 3 años, aunque estos serían susceptibles de obtener nueva respuesta con una nueva reembolización[42]. Su uso más extendido es como práctica previa a una esplenectomía urgente en pacientes con cifras de plaquetas muy bajas y sin respuesta a otras terapias.

6. Puntos relevantes

1

A la hora de la elección del tratamiento de segunda línea, cobran especial importancia tanto las características individuales de cada paciente como sus propias preferencias.

2

Los AR-TPO constituyen una primera elección de segunda línea. Romiplostim, eltrombopag y avatrombopag poseen indicación para PTI. Conviene que el paciente participe en la elección, ya que podría adaptarse mejor a unas u otras pautas de dosificación, que difieren entre sí.

3

El porcentaje de pacientes que logran respuesta oscila alrededor del 80% y, aun si la terapia no se utilizara a largo plazo, un porcentaje importante de sujetos podría conseguir respuestas sostenidas.

4

Si no existe respuesta a un AR-TPO, se puede probar uno de los 2 restantes.

5

Fostamatinib se considera también como una primera elección de segunda línea.

6

El tratamiento con fostamatinib es particularmente apropiado en sujetos de alto riesgo trombótico.

7

Con fostamatinib también se han documentado respuestas mantenidas a largo plazo.

8

El hecho de que fostamatinib no posea efectos inmunosupresores minimiza el riesgo de infección.

9

Rituximab se considera una segunda elección en segunda línea, pudiéndose optar por este tratamiento si fracasara el uso de AR-TPO.

10

El uso de rituximab es valorable en el contexto de síndrome antifosfolípido u otras inmunodeficiencias.

11

Existen 3 pautas de dosificación de rituximab, las cuales no difieren de modo notable en eficacia, aunque la más utilizada continúa siendo la estándar.

12

Si un paciente que va a iniciar tratamiento con rituximab posee anticuerpos HBcAc, es positivo para HbsAg o presenta una PCR positiva para VHB, debe recibir profilaxis, con lamivudina en el primer caso y con entecavir o tenofovir en los restantes.

13

Aunque la esplenectomía presenta una elevada tasa de respuesta, la aparición de fármacos específicos para PTI que han demostrado eficacia y seguridad la ha relegado, en general, a pacientes sin respuesta a varios tratamientos farmacológicos previos.

14

Existe consenso en retrasar la esplenectomía al menos de 12 a 24 meses desde el diagnóstico de PTI, para apurar la posibilidad de remisiones espontáneas o respuestas tardías al tratamiento médico.

15

Antes de la esplenectomía es requisito obligado realizar vacunación frente a gérmenes encapsulados.

16

Tras la esplenectomía se recomienda profilaxis antitrombótica con HBPM y profilaxis antibiótica en determinados grupos de pacientes.

7. Bibliografía

1. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
2. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.
3. **Al-Samkari H, Kuter DJ.** Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2019 Apr 11;10:2040620719841735. PMID: 31007886.
4. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V (coords.**). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2020. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf.
5. **Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF.** Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018 Nov;183(3):479–90. PMID: 30191972.
6. **Al-Samkari H, Nagalla S.** Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. Platelets. 2022 Feb 17;33(2):257–64. PMID: 33586606.
7. **Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, et al.** Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Br J Haematol. 2013 May;161(3):411–23. PMID: 23432528.
8. **Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group.** Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood. 2013 Jan 17;121(3):537–45. PMID: 23169778.
9. **González-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, Alonso R, Caparrós I, Arratibel MC, et al.** Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015 Apr;169(1):111–6. PMID: 25521630.
10. **Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB.** Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019 Jun;104(6):1112–23. PMID: 31073079.
11. **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017 Nov 14;1(24):2280. PMID: 29296876.

12. Kado R, McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia. Curr Opin Rheumatol. 2019 May;31(3):213–22. PMID: 30920453.

13. European Medicines Agency. Tavlesse. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tavlesse.

14. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018 Jul;93(7):921–30. PMID: 29696684.

15. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al.; FIT Clinical Trial Investigators. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020 Sep;190(6):933-8. PMID: 33439486.

16. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019 May;94(5):546–53. PMID: 30784097.

17. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PLR, Watson SP, Markovtsov V, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. Ther Adv Hematol. 2021 Apr 30;12:20406207211010875. PMID: 33995988.

18. Hughes DM, Toste C, Nelson C, Escalon J, Blevins F, Shah B. Transitioning From Thrombopoietin Agonists to the Novel SYK Inhibitor Fostamatinib: A Multicenter, Real-World Case Series. J Adv Pract Oncol. 2021 Jul;12(5):508–17. PMID: 34430061.

19. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007 Jan 2;146(1):25–33. PMID: 17200219.

20. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2010 Oct;85(4):329–34. PMID: 20546023.

21. Tran H, Brighton T, Grigg A, McRae S, Dixon J, Thurley D, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). Br J Haematol. 2014 Oct;167(2):243–51. PMID: 25041261.

22. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012 Jun 21;119(25):5989–95. PMID: 22566601.

23. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3228-36. PMID: 25293768.

24. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al.; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Apr 25;385(9978):1653–61. PMID: 25662413.

25. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcellini W, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol. 2017 Apr;98(4):371–7. PMID: 27981682.

26. Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M, van der Holt B, de Haas M, Zwaginga JJ; Dutch HOVON 64 Study Group. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. Blood. 2017 Jun 22;129(25):3389–91. PMID: 28468795.

27. Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2015 Dec;45(3):334–40. PMID: 26199061.

28. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF. Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. Clin Rheumatol. 2016 Oct;35(10):2457–62. PMID: 27209045.

29. Henegar CE, Eudy AM, Kharat V, Hill DD, Bennett D, Haight B. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. Lupus. 2016 May;25(6):617–26. PMID: 26743322.

30. Cho CH, Hwang WL, Cheng SB, Lee TY, Teng CL. Hepatitis B reactivation induced by Rituximab maintenance therapy for lymphoma. Ann Hematol. 2011 Jan;90(1):111–2. PMID: 20407894.

31. Cooper N, Arnold DM. The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases. Br J Haematol. 2010 Apr;149(1):3–13. PMID: 20151975.

32. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018 Mar 15;131(11):1172–82. PMID: 29295846.

33. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. Br J Haematol. 2018 Apr;181(2):183–95. PMID: 29479668.

34. Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood. 2021 May 20;137(20):2736–44. PMID: 33827138.

35. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.

36. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.

37. Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher A, Hiller E, Kiefel V, Müller-Beissenhirtz H, et al. Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie. [Diagnosis and therapy of autoimmune thrombocytopenia. Recommendations of a joint Expert Group of DGHO, DGTI, DTH]. Onkologie. 2010;33 Suppl 3:2–20. PMID: 20484949.

38. Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al.; Committee for the Revision of "Reference Guide for Management of adult ITP" Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. Int J Hematol. 2020 Mar;111(3):329–51. PMID: 31897887.

39. Bussel J, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. Expert Rev Hematol. 2021 Nov;14(11):1013–25. PMID: 34720027.

40. Radkowiak D, Zychowicz A, Lasek A, Wysocki M, Major P, Pędziwiatr M, et al. 20 years' experience with laparoscopic splenectomy. Single center outcomes of a cohort study of 500 cases. Int J Surg. 2018 Apr;52:285–92. PMID: 29481990.

41. Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, Esnaola NF, Kropf PL, Hayes SB, Meyer JE. Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2017 Feb;53:47–52. PMID: 28063304.

42. Togasaki E, Shimizu N, Nagao Y, Kawajiri-Manako C, Shimizu R, Oshima-Hasegawa N, et al. Long-term efficacy of partial splenic embolization for the treatment of steroid-resistant chronic immune thrombocytopenia. Ann Hematol. 2018 Apr;97(4):655–62. PMID: 29332223.

Capítulo 5

Discontinuación de agonistas del receptor de la trombopoyetina en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria

Autores

Tomás José González López
Hospital Universitario de Burgos
David Valcárcel Ferreira
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

1. Consideraciones generales

Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) (romiplostim, eltrombopag y avatrombopag) han demostrado altas tasas de eficacia (59–88%) y un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos[1–4]. El tratamiento con AR-TPO ha mostrado respuestas duraderas de hasta 3 años tras su uso a largo plazo. No obstante, el efecto de los AR-TPO se consideraba clásicamente transitorio, ya que las cifras de plaquetas solían descender a los valores iniciales en un breve periodo de tiempo, unas 2 semanas, tras la suspensión del tratamiento[5]. Sin embargo, numerosos grupos han informado de la posibilidad de que algunos pacientes suspendan con éxito los AR-TPO sin necesidad de tratamientos concomitantes.

Este fenómeno se conoce como remisión sostenida sin tratamiento (*sustained response off treatment* –SROT–)[6–9]. En estos casos, los tratamientos no indefinidos con AR-TPO pueden reducir los costes de los sistemas sanitarios y, lo que es más importante, pueden reducir los posibles efectos secundarios a los que puede asociarse un tratamiento continuo con AR-TPO[8].

2. Bases biológicas y clínicas para la interrupción de los agonistas del receptor de la trombopoyetina

Los AR-TPO estimulan al receptor de la TPO (TPO-R) y, posteriormente, activan la señalización descendente JAK-STAT[10]. Así, aumentan los megacariocitos de la médula ósea y el número de plaquetas de la sangre periférica poco después. Sin embargo, algunos estudios preclínicos y clínicos sugieren asimismo la existencia de un efecto inmunomodulador ejercido por este tipo de fármacos[11–13]. Este efecto es, probablemente, la principal base biológica para apoyar la SROT como un posible logro al iniciar un tratamiento con AR-TPO en cualquier fase de la trombocitopenia inmune primaria (PTI)[9]. Por otro lado, a raíz de lo comentado, es importante intentar establecer qué pacientes pueden ser candidatos a conseguir SROT tras la suspensión de AR-TPO.

Probablemente, aquellos pacientes con PTI que, independientemente del estadio de la enfermedad, mantengan recuentos plaquetarios estables (50-100 × 10^9/L) durante un periodo de entre 4 y 6 meses podrían ser adecuados para la interrupción del tratamiento[7–9].

Aunque durante el tratamiento con AR-TPO a menudo se tratará de mantener una dosis mínima eficaz de fármaco, por ejemplo ≥20.000 plaquetas/µL, al intentar una SROT de AR-TPO se deberá tener en cuenta previamente cualquier condición personal, enfermedades concomitantes o tratamientos a los que pueda estar sometido el paciente y que puedan limitar el *tapering* de dosis y/o la SROT[8]. Así, en algunas situaciones (por ejemplo, casos de PTI sometidos a anticoagulación) el paciente puede necesitar un recuento hemostático de plaquetas (≥50.000 plaquetas/µL) que podría limitar la disponibilidad para alcanzar una SROT. Un estilo de vida muy activo con alta predisposición a las hemorragias, edad muy avanzada o historial médico de refractariedad a muchos tratamientos previos de la PTI son también retos que se deben tener en cuenta[14].

3. Remisión sostenida sin tratamiento de los agonistas del receptor de la trombopoyetina: literatura y enfoque clínico

El grupo francés, con su estudio de interrupción de los AR-TPO con eltrombopag o romiplostim (n = 20), fue el primero en informar de la posibilidad de una SROT cuando se utilizaban los AR-TPO[7]. Entre los estudios retrospectivos, el grupo español ha sido el que mayor número de pacientes discontinuados con eltrombopag ha reportado hasta la fecha (n = 80). En esta serie, 26 de 49 pacientes (53,1%) que habían logrado una respuesta suficiente y duradera mostraron una remisión sostenida después de 9 meses[8]. Un estudio prospectivo del grupo italiano obtuvo unos hallazgos similares: de 34 pacientes adultos con PTI primaria recién diagnosticada/persistente que habían respondido a un ciclo corto de eltrombopag, 17 de ellos (50,0%) pudieron suspender con éxito este fármaco durante al menos 6 meses[9]. Por otro lado, el grupo francés obtuvo una tasa de SROT del 56%, es decir, similar a las anteriores, en el estudio *STOP-AGO*[15], aunque en el estudio *TAPER*, centrado en eltrombopag, descendió al 30,5%[16].

Más recientemente, el grupo francés ha presentado los resultados de una serie de 48 pacientes con PTI crónica o persistente que habían logrado respuesta completa a AR-TPO: un 56,2 y un 52,1% consiguieron SROT a los 6 y 12 meses, respectivamente, con, además, respuesta completa (*sustained complete response off treatment* –SCROT–) en el 31,2 y el 29,2% de los casos[17].

Numerosos consensos Delphi y directrices sugieren cómo interrumpir con éxito los AR-TPO[18–20]. Aunque siguen existiendo muchas preguntas para las que todavía no se dispone de respuesta precisa, sí existe coincidencia en algunas recomendaciones. Así, cuando se alcanza un recuento de plaquetas elevado y estable (70–100 × 10^9/L), la dosis de AR-TPO debe reducirse progresivamente hasta plantear su posible interrupción[18]. En cuanto a cuándo llevar a cabo esta, también se debate aún acerca de cuál debe ser la duración y el grado de respuesta plaquetaria estable alcanzados previamente: en el consenso del Reino Unido, la recomendación de suspensión sería para aquellos pacientes que, con entre 6 y 12 meses de tratamiento con AR-TPO, hubieran presentado plaquetas > 50 × 10^9/L en el ≥ 75% de los recuentos llevados a cabo en los últimos 6 meses[19]; el consenso italiano considera que se deben alcanzar recuentos > 100 × 10^9/L con tratamiento con AR-TPO, sin terapias concomitantes, durante ≥ 6 meses[20].

Finalmente, a modo de recomendación que permita guiar cuándo se puede tratar de discontinuar el tratamiento, a continuación se realizan las siguientes sugerencias:

- Se debe contar con la aprobación del paciente. Para ello, este ha de ser informado previamente de los riesgos y beneficios que puede conllevar la discontinuación de los AR-TPO. Como beneficios que señalar, el hecho de no recibir tratamiento evita al enfermo posibles toxicidades asociadas a este, así como un considerable ahorro económico al sistema sanitario. Como riesgos, se podría producir un aumento del riesgo de sangrado en un porcentaje de pacientes.
- Conviene ser especialmente prudente con los sujetos sometidos a anticoagulación o antiagregación, antecedentes de hemorragias graves o respuesta en picos de sierra.
- Deben existir recuentos estables de plaquetas, ≥ 50–100 × 10^9/L.
- La duración de la respuesta no debe ser inferior a 6 meses.
- Una vez se decida llevar a cabo el procedimiento, la reducción de la dosis debe ser paulatina, con controles cercanos y evitando que el recuento de plaquetas sea < 30 × 10^9/L en ningún momento. La rapidez de reducción de la dosis puede ser variable y depende del punto de partida y del recuento de plaquetas que tenga el paciente.
- No es necesario que la monitorización del paciente se prolongue más allá de 2 semanas tras la reducción de cada dosis.

En las **Tablas 1 a 3** se proponen pautas para la discontinuación de eltrombopag, romiplostim y avatrombopag[21,22].

Sugerencia de protocolo para discontinuar eltrombopag: modelo en 10 pasos	Tabla 1
Discontinuación progresiva de eltrombopag hasta su suspensión	
Primer paso (7 días de tratamiento)	50–50–25–50–50–25–50 (mg/día)
Segundo paso (7 días de tratamiento)	50–25–25–50–25–25–50 (mg/día)
Tercer paso (7 días de tratamiento)	25–25–25–25–25–25–25 (mg/día)
Cuarto paso (7 días de tratamiento)	25–25–0–25–25–0–25 (mg/día)
Quinto paso (7 días de tratamiento)	25–0–0–25–0–0–25 (mg/día)
Sexto paso (7 días de tratamiento)	25–0–0–0–25–0–0 (mg/día)
Séptimo paso (7 días de tratamiento)	25–0–0–0–0–12,5–0 (mg/día)
Octavo paso (7 días de tratamiento)	25–0–0–0–0–0–0 (mg/día)
Noveno paso (7 días de tratamiento)	12,5–0–0–0–0–0–0 (mg/día)
Décimo paso (7 días de tratamiento)	Sin tratamiento con AR-TPO

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina.
Modificada a partir de González-López TJ, *et al.*[21].

Sugerencia de protocolo para discontinuar romiplostim	Tabla 2
Discontinuación progresiva de romiplostim hasta su suspensión	
Primer paso:	Reducción de 1 µg/kg/sm cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis de 1 µg/kg/sm.
Segundo paso:	Administrar la misma dosis cada 2 semanas durante 2 o 3 administraciones, en función de la estabilidad de los recuentos de plaquetas.
Tercer paso:	Administrar una dosis de 1 µg/kg una vez cada 3 semanas antes de interrumpir el tratamiento.

sm: semana.
Modificada a partir de Zaja F, *et al.*[22].

Sugerencia de protocolo para discontinuar avatrombopag	**Tabla 3**
Discontinuación progresiva de avatrombopag hasta su suspensión	
Primer paso:	Reducción de dosis cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg cada 2 días.
Segundo paso:	Reducción de dosis cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg cada 3 días.
Tercer paso:	Reducción de dosis cada 3 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg cada 4 días.
Cuarto paso:	Reducción de dosis cada 3 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg cada 5 días.
Quinto paso:	Reducción de dosis cada 4 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg cada 6 días.
Sexto paso:	Reducción de dosis cada 4 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg cada semana. Si se mantiene una cifra de plaquetas $\geq 50 \times 10^9$/L con esta pauta más de 3 semanas, suspender avatrombopag.

4. Conclusiones

La interrupción exitosa de los AR-TPO requiere un grado de experiencia en el uso de estos. Muchas veces, el *tapering* o disminución progresiva de la dosis conduce a la interrupción posterior. Cuando se logre disminuir la dosis de un AR-TPO con éxito, poco después se debe comenzar ya a plantear la interrupción. Con respecto al recuento mínimo de plaquetas antes de suspender los AR-TPO, los autores de este capítulo, en virtud de su experiencia clínica, proponen $\geq 80 \times 10^9$/L como umbral para un intento de interrupción. En segundo luga0r, se sugiere intentar la SROT en fases tempranas de la enfermedad. En tercer lugar, cabe recordar que no existen predictores de la interrupción exitosa de los AR-TPO y, dado que ya se han investigado los posibles aspectos epidemiológicos de la enfermedad, ahora sería conveniente centrar el foco en realizar estudios biológicos que ayudaran a descubrir por qué algunos pacientes pueden beneficiarse de la interrupción y otros no.

Por último, ¿cuál es el tiempo mínimo durante el cual un paciente debe reducir la dosis para decidir la suspensión con posibilidades razonables

de alcanzar la SROT? Dado que no existe evidencia y que tampoco se ha establecido ningún acuerdo de consenso hasta la fecha, se sugiere suspender el tratamiento con AR-TPO tras un periodo de disminución progresiva de dosis de entre 8 y 10 semanas.

5. Puntos relevantes

1

Lograr discontinuar de forma exitosa el tratamiento con AR-TPO requiere un elevado grado de conocimiento de la PTI y del modo de funcionamiento de este tipo de fármacos. Para facilitar este objetivo, esta guía propone pautas específicas.

2

Desgraciadamente, no se conoce todavía qué pacientes son los mejores candidatos a discontinuar los AR-TPO con éxito. Pese a los numerosos estudios realizados, aún no se han descubiertos factores clínicos ni biológicos asociados de forma consistente a una discontinuación exitosa.

3

Las tasas de discontinuación documentadas por los diversos grupos no son totalmente consistentes entre sí. Esta diferencia en la tasa de éxito, desde más del 50% al 30%, observada incluso entre ensayos clínicos aleatorizados, obliga a seguir estudiando los factores potencialmente asociados a una discontinuación exitosa.

6. Bibliografía

1. **Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al.** Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010 Nov 11;363(20):1889–99. PMID: 21067381.
2. **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):393–402. Erratum in: Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):382. PMID: 20739054.
3. **Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussel JB.** Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527–36. Erratum in: Blood. 2018 Feb 8;131(6):709. PMID: 29042367.
4. **Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF.** Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018 Nov;183(3):479–90. PMID: 30191972.
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 Oct 19;355(16):1672–81. Erratum in: N Engl J Med. 2006 Nov 9;355(19):2054. PMID: 17050891.
6. **Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, López Fernández MF, Orejudos A, Eisen M.** Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):262–73. PMID: 26537623.
7. **Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al.** The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. Br J Haematol. 2014 Jun;165(6):865–9. PMID: 24725224.
8. **González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparrós I, et al.** Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2015 Mar;90(3):E40–3. PMID: 25400215.
9. **Lucchini E, Palandri F, Volpetti S, Vianelli N, Auteri G, Rossi E, et al.**; for Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA). Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. Br J Haematol. 2021 Apr;193(2):386–96. PMID: 33618438.

10. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. Clin Pharmacol Ther. 2004 Dec;76(6):628–38. PMID: 15592334.

11. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, Yazdanbakhsh K. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. Blood. 2010 Nov 25;116(22):4639–45. PMID: 20688957.

12. Schifferli A, Kühne T. Thrombopoietin receptor agonists: a new immune modulatory strategy in immune thrombocytopenia? Semin Hematol. 2016 Apr;53 Suppl 1:S31–4. PMID: 27312161.

13. Liu XG, Liu S, Feng Q, Liu XN, Li GS, Sheng Z, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. Blood. 2016 Aug 11;128(6):852–61. PMID: 27281793.

14. Lozano ML, Sanz MA, Vicente V (coords.). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2020. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf.

15. Mahevas M, Guillet S, Viallard JF, Gobert D, Malphettes M, Cheze S, et al. Rate of Prolonged Response after Stopping Thrombopoietin-Receptor Agonists Treatment in Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): Results from a Nationwide Prospective Multicenter Interventional Study (STOPAGO) Blood. 2021;138(Suppl 1):583. Disponible en: https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/583/480187/Rate-of-Prolonged-Response-after-Stopping.

16. Cooper N, Ghanima W, Vianelli N, Valcárcel D, Yavaşoğlu I, Melikyan A, et al. Sustained response off treatment in eltrombopag-treated patients with itp who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary analysis of the phase II taper trial. Hemasphere. 2022;6:193–4.

17. Guillet S, Crickx E, Azzaoui I, Chappert P, Boutin E, Viallard JF, et al. Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. Blood. 2023 Jun 8;141(23):2867–77. PMID: 36893453.

18. Mingot-Castellano ME, Román MTÁ, Fernández Fuertes LF, González-López TJ, Guinea de Castro JM, et al. Management of Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Clinical Practice: A Consensus Approach of the Spanish ITP Expert Group. Adv Hematol. 2019 Aug 22;2019:4621416. PMID: 31534457.

19. Cooper N, Hill QA, Grainger J, Westwood JP, Bradbury C, Provan D, et al. Tapering and Discontinuation of Thrombopoietin Receptor Agonist Therapy in Patients with Immune Thrombocytopenia: Results from a Modified Delphi Panel. Acta Haematol. 2021;144(4):418–26. PMID: 33789275.

20. Carpenedo M, Baldacci E, Baratè C, Borchiellini A, Buccisano F, Calvaruso G, et al. Second-line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations. Ther Adv Hematol. 2021 Oct 9;12:20406207211048361. PMID: 34646432.

21. González-López TJ, Provan D. Sustained Remission Off-Treatment (SROT) of TPO-RAs: The Burgos Ten-Step Eltrombopag Tapering Scheme. Medicina (Kaunas). 2023 Mar 27;59(4):659. PMID: 37109617.

22. Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, Borchiellini A, Chiurazzi F, Finazzi G, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. Blood Rev. 2020 May;41:100647. PMID: 31818701.

Capítulo 6

Tratamiento de pacientes refractarios

Autoras

Estefanía Bolaños Calderón

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Silvia Bernat Pablo

Hospital Universitario de La Plana, Villa-real, Castellón

1. Consideraciones generales

Aproximadamente un 20% de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) no responde a los tratamientos convencionales de primera y segunda línea. La refractariedad conduce a un deterioro en la calidad de vida e implica un manejo complicado, especialmente cuando la clínica hemorrágica está presente.

El diagnóstico de la PTI es de exclusión, ya que no existe ningún test específico que confirme su diagnóstico. Aparte de todos los estudios complementarios requeridos para su diagnóstico, incluido el de médula ósea en los casos indicados, una repuesta al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) podría ayudar a la aproximación diagnóstica de PTI. Ante un paciente con PTI refractaria, conviene replantear el diagnóstico y asegurar que se descartan otras condiciones subyacentes que pueden conducir a desarrollar una trombocitopenia: síndromes mielodisplásicos, trombocitopenia inducida por fármacos, trombocitopenias hereditarias o síndromes de fallo medular.

2. ¿Qué es refractariedad?

El diagnóstico de refractariedad es controvertido y está basado en criterios de exclusión y experiencia clínica. A lo largo de los años se han propuesto varias definiciones de refractariedad, como la ausencia de respuesta o recaída tras la esplenectomía[1]. Rodeghiero *et al*. la describen como el fracaso para alcanzar un recuento plaquetario de 30×10^9/L o duplicar la cifra basal, definición que fue avalada en 2010 en las guías de la American Society of Hematology (ASH)[2]. La esplenectomía era un requisito inicial para refractariedad. Sin embargo, esta no es factible para un grupo de población, por su avanzada edad y/o comorbilidades. Por este motivo, en 2016 Cuker *et al*. extendieron la definición de refractariedad a los pacientes en los que la esplenectomía estuviera contraindicada[3].

Existe controversia sobre cuántas líneas de tratamiento deben haber fallado para hablar de refractariedad y sobre si el sangrado debe estar presente o no. En 2020 se definió la refractariedad como la pérdida total de respuesta a uno o más tratamientos, incluidos los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) y rituximab[3].

3. Procedimientos potencialmente útiles en pacientes refractarios

3.1. Erradicación de *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria Gram negativa que coloniza el estómago de más del 50% de la población mundial, causando gastritis, ulcus gástrico y duodenal y predisposición a linfomas de mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue* –MALT–). Se ha asociado a *H. pylori* con PTI en varios estudios[4,5]. Su patogenia está motivada por el desarrollo de anticuerpos contra la proteína Cag A del patógeno, ya que estos presentan reacción cruzada contra antígenos plaquetarios y causan su destrucción. El esquema erradicador se basa en una triple terapia que consta de 2 antibióticos, amoxicilina más claritromicina o metronidazol, y un inhibidor de la bomba de protones, durante un periodo de 10 a 14 días. Existe un fármaco comercializado, Pylera®, que aplica una cuádruple terapia, ya que consta de metronidazol (125 mg), tetraciclina (125 mg), omeprazol (6,7 mg) y, además, bismuto (140 mg). El patrón de dosis recomendado es de 3 cápsulas cada 6 horas durante 10 días.

3.2. Tratamiento con rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido frente a CD20, molécula presente en la superficie de los linfocitos B, que se desarrolló a finales de los años ochenta para el tratamiento de síndromes linfoproliferativos. Su administración es intravenosa (i.v.), dentro de un patrón que consiste en 4 dosis semanales de 375 mg/m^2, aunque también se ha utilizado el mismo patrón con dosis de 100 mg/m^2 en lugar de 375 mg/m^2[6] o incluso un tercero que consta de 2 dosis de 1.000 mg administradas los días 1 y 15[7]. Se ha descrito una respuesta inicial que oscila entre el 50 y el 70%, mientras que una respuesta mantenida a más largo plazo se obtendría entre el 20 y el 50% de los sujetos tratados[8]. Aunque no existen parámetros predictores de respuesta, existen indicios que sugieren que los mejores resultados se podrían obtener en mujeres < 40 años con PTI de < 12 meses de evolución.

Por lo general, rituximab se tolera bien y los principales inconvenientes están relacionados con la hipogammaglobulinemia y la reactivación de

infecciones. Los eventos adversos (EA) más frecuentes son reacciones infusionales debidas a liberación de citocinas, que en la primera administración están presentes en entre el 15 y el 60% de los pacientes y que habitualmente son leves (náuseas, sensación distérmica, prurito, hiper- o hipotensión, fiebre) y fácilmente manejables con la premedicación habitual. La reactivación de infecciones es poco frecuente y se limita a pacientes inmunocomprometidos. Con respecto al virus de la hepatitis B (VHB), se recomienda tratamiento específico previo a la administración de rituximab. Otro punto a considerar es su efecto sobre las vacunas, al reducir su efectividad, efecto ligado a la depleción de linfocitos B, por lo que estas deberán ser administradas un mes antes del inicio del tratamiento o a los 6 meses de su finalización. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es otro efecto adverso poco frecuente, pero con gran repercusión clínica.

3.2.1. Rituximab en el rescate de pacientes refractarios

En combinación con otros fármacos, rituximab ha permitido el rescate de algunos pacientes refractarios:

- Rituximab más corticosteroides (dexametasona a dosis de 40 mg/día, 4 días cada 2 semanas, 3 ciclos en total), pauta que ha logrado respuestas iniciales en el 75% de los pacientes y mantenidas en el 50% a los 5 años[9].
- Rituximab (dosis baja) más dexametasona (dosis altas) y ciclosporina, combinación que se ha asociado con una respuesta a los 6 meses en el 60% de los casos y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 92 y del 76% a los 12 y los 24 meses, respectivamente[10].
- Rituximab (dosis bajas) más AR-TPO, combinación con la que se han descrito tasas de respuesta global (TRG) del 93%[11].

3.3. Tratamiento con agentes inmunosupresores, inmunomoduladores o citostáticos

Debido principalmente a los efectos secundarios que producen estos fármacos, antes de su administración es necesario evaluar individualmente de forma minuciosa su balance riesgo-beneficio, ya que no resulta infrecuente

que algunos pacientes no presenten ni una limitación en su calidad de vida ni una clínica hemorrágica que pudieran justificar la necesidad de iniciar tratamientos específicos. Por lo general, estos fármacos son de administración oral, de acción lenta, presentan respuestas variables y pueden administrarse en monoterapia o en combinación. No existen estudios controlados que respalden y comparen su eficacia. Los datos de los que se dispone derivan de estudios pequeños con pacientes heterogéneos con respecto a su enfermedad, en términos de duración, gravedad y tratamientos previos. La **Tabla 1** resume sus principales características.

3.3.1. Inmunosupresores

- **Azatioprina.** La azatioprina es un agente inmunosupresor de administración oral utilizado generalmente en combinación con corticosteroides o con danazol. La dosis es de 150 a 300 mg/día y su administración debe mantenerse durante al menos de 3 a 4 meses, dado que la respuesta es lenta. Se trata de uno de los pocos fármacos que pueden administrarse durante el embarazo y la lactancia de forma "segura". Entre los EA más frecuentes destacan neutropenia, náuseas, infecciones y alteración del perfil hepático[12].
- **Ciclosporina A** (CsA). Es un agente inmunosupresor utilizado en monoterapia o en combinación con prednisona. La propuesta de dosis consiste en un inicio con 5 mg/kg/día durante los 6 primeros días, bajando posteriormente a un rango entre 2,5 y 3 mg/kg/día. El ajuste se realiza en función de sus niveles plasmáticos, que deben oscilar entre 150 y 400 ng/mL. Dado que la respuesta es lenta, su administración debe mantenerse durante, al menos, de 2 a 3 meses. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se han descrito astenia, debilidad, hipertensión, hiperplasia gingival, neuropatía y nefrotoxicidad[13,14].
- **Micofenolato de mofetilo.** Es otro agente inmunosupresor de respuesta lenta. Para mejorar su tolerancia se aconseja realizar un escalado progresivo de dosis: se puede iniciar con 250 mg 2 veces al día e ir incrementándola hasta un máximo de 1.000 mg 2 veces al día a las 4 semanas del inicio. Los EA más frecuentes son gastrointestinales, diarrea principalmente, y cefalea. Además de su posible utilidad en pacientes refractarios, se ha comprobado su eficacia en un ensayo clínico en asociación con corticosteroides en primera línea, con buenos resultados[15,16].

Tabla 1

Fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores o citostáticos que se pueden utilizar en el rescate de pacientes refractarios a otros tratamientos de la trombocitopenia inmune primaria (PTI)

Fármaco	Dosis	Administración	TR al mes (%)	TR mantenida (%)	Efectos secundarios
Inmunosupresores					
Azatioprina	150-300 mg/día	Oral	-	51-64	Neutropenia, náuseas, infecciones, hepatotoxicidad.
Ciclosporina A	2,5-6 mg/kg/día	Oral	38-57	23-44	Astenia, debilidad, HTA, hiperplasia gingival, neuropatía, nefrotoxicidad.
Micofenolato de mofetilo	250-1.000 mg 2 veces/día	Oral	-	57-62	Diarrea, cefalea.
Inmunomoduladores					
Danazol	400-800 mg/día	Oral	24-58	9,5-96	Aumento de peso, pérdida de pelo, amenorrea, virilización, hepatotoxicidad.
Dapsona	50-100 mg/día	Oral	36-63	0-55	Anemia hemolítica, metahemoglobinemia, afectación cutánea.
Citostáticos					
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día	Oral	10-70	60	Mielosupresión, infecciones, neoplasias secundarias, infertilidad, cistitis hemorrágica.
Alcaloides de la vinca	Vc: 1-2 mg/sm; Vb: 5-10 mg/sm	i.v.	-	0-42	Mielosupresión, neuropatía, estreñimiento.

i.v.: intravenoso; HTA: hipertensión arterial; sm: semana; TR: tasa de respuesta; Vb: vinblastina; Vc: vincristina.

3.3.2. Inmunomoduladores

- **Danazol.** Es un andrógeno modificado derivado de la progesterona. Su dosis varía entre 400 y 800 mg/día. Al igual que los fármacos anteriores, para asegurarse de su eficacia es aconsejable administrarlo durante, al menos, de 2 a 3 meses. Algunos de sus EA más frecuentes son aumento de peso, acné, mialgia, pérdida de pelo, amenorrea y virilización, por lo que se desaconseja su utilización en mujeres. Además, debe monitorizarse la función hepática por su posible hepatotoxicidad[17–20].
- **Dapsona.** Es un antibiótico de la familia de las sulfonas. La dosis recomendada es de 50 a 100 mg/día. La respuesta es lenta, por lo que su administración debe mantenerse durante, al menos, entre 4 y 6 semanas. Es importante descartar el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, dado que dapsona puede provocar anemia hemolítica, además de metahemoglobinemia y afectación cutánea[21–23].

3.3.3. Citostáticos

- **Ciclofosfamida.** Es un agente citostático de administración i.v. u oral, cuya dosis es de 1 a 2 mg/kg/día y cuya respuesta se ha descrito como lenta y muy variable. Los EA más frecuentes son supresión medular, infecciones, neoplasias secundarias, infertilidad y cistitis hemorrágica[17,24].
- **Alcaloides de la vinca.** Los alcaloides de la vinca, vincristina y vinblastina, son fármacos utilizados en el tratamiento de neoplasias, principalmente hematológicas. Su administración es i.v., semanal, durante un máximo de entre 4 y 6 semanas, y su respuesta se ha descrito como rápida y poco duradera, aunque variable según los estudios. Las dosis recomendadas de vincristina son de 1–2 mg/semana durante 2 a 4 semanas y las de vinblastina de 0,1 mg/kg/semana (5–10 mg/semana) durante un máximo de 6 semanas. Los efectos secundarios más frecuentes son neuropatía, mielosupresión y estreñimiento[24–27].

4. Puntos relevantes

1

Antes de considerar refractariedad de un paciente al tratamiento, conviene asegurarse de que su condición responde realmente a una PTI y no a otra entidad cuya sintomatología podría ser aparentemente similar.

2

La refractariedad es la ausencia de respuesta a uno o más tratamientos, incluidos AR-TPO y rituximab, cuya consecuencia es la presentación de recuentos plaquetarios bajos (con arreglo a las características de cada paciente) de forma persistente.

3

Si el paciente es positivo para *H. pylori*, conviene iniciar un tratamiento de erradicación, que suele constar de antibióticos, inhibidor de la bomba de protones y, ocasionalmente, bismuto.

4

No se deben aplicar terapias cuya estrategia se base en la inmunosupresión sin haber sopesado previamente sus pros y contras, especialmente si se prevé su utilización a largo plazo.

5

Rituximab, generalmente en combinación con otros fármacos, se ha empleado con éxito en el rescate de algunos pacientes refractarios.

6

Existe una serie de alternativas terapéuticas para pacientes refractarios, basadas en la inmunosupresión (azatioprina, CsA, micofenolato de mofetilo), la inmunomodulación (danazol, dapsona) o en sus efectos citostáticos (ciclofosfamida, alcaloides de la vinca).

7

No existen estudios comparativos que permitan inclinarse por uno u otro de los fármacos anteriores. Al ser la mayor parte de ellos de respuesta lenta, deben utilizarse durante periodos de tiempo prolongados.

5. Bibliografía

1. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009 Mar 12;113(11):2386–93. PMID: 19005182.
2. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.
3. **Cuker A, Neunert CE.** How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2016 Sep 22;128(12):1547–54. PMID: 27053529.
4. **Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G.** Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):878. PMID: 9742983.
5. **Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al.** Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood. 2009 Feb 5;113(6):1231–40. PMID: 18945961.
6. **Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, et al.** Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2010 Oct;85(4):329–34. PMID: 20546023.
7. **Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al.**; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Apr 25;385(9978):1653–61. PMID: 25662413.
8. **Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S.** Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2001 Aug 15;98(4):952–7. PMID: 11493438.
9. **Bussel JB, Lee CS, Seery C, Imahiyerobo AA, Thompson MV, Catellier D, et al.** Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. Haematologica. 2014 Jul;99(7):1264–71. PMID: 24747949.
10. **Choi PY, Roncolato F, Badoux X, Ramanathan S, Ho SJ, Chong BH.** A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). Blood. 2015 Jul 23;126(4):500–3. PMID: 25972158.
11. **Li Y, Wang YY, Fei HR, Wang L, Yuan CL.** Efficacy of low-dose rituximab in combination with recombinant human thrombopoietin in treating ITP. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(9):1583–8. PMID: 26004596.

12. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. Br J Haematol. 1990 Feb;74(2):223–8. PMID: 2317458.

13. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2008 Oct;93(10):e61–2; discussion e63. PMID: 18827257.

14. 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 Jul;114(1):121–5. PMID: 11472356.

15. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015 Nov;171(4):625–30. PMID: 26250874.

16. Bradbury CA, Pell J, Hill Q., Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021 Sep 2;385(10):885–95. PMID: 34469646.

17. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2016 Sep 22;128(12):1547–54. PMID: 27053529.

18. Liu W, Gu X, Fu R, Li Y, Lv M, Sun T, et al. The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort From a Single Center in China. Clin Appl Thromb Hemost. 2016 Nov;22(8):727–33. PMID: 26681745.

19. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, Dufour P. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. Am J Med. 2004 May 1;116(9):590–4. PMID: 15093754.

20. Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. Haematologica. 1993 Nov-Dec;78(6 Suppl 2):29–34. PMID: 8039755.

21. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, Tennezé A, Oksenhendler E, Kaplanski G, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. Br J Haematol. 1997 May;97(2):336–9. PMID: 9163598.

22. Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, Puglisi S, Volpetti S, Fanin R. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. Am J Hematol. 2012 Mar;87(3):321–3. PMID: 22190262.

23. Patel AP, Patil AS. Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. Platelets. 2015;26(2):164–7. PMID: 24512442.

24. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. Blood. 1984 Dec;64(6):1179–83. PMID: 6388663.

25. Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, Lim JH. Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study. Int J Hematol. 2016 Feb;103(2):180–8. PMID: 26588926.

26. Sikorska A, Słomkowski M, Marlanka K, Konopka L, Górski T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. Clin Lab Haematol. 2004 Dec;26(6):407–11. PMID: 15595999.

27. Fenaux P, Quiquandon I, Caulier MT, Simon M, Walter MP, Bauters F. Slow infusions of vinblastine in the treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 43 cases. Blut. 1990 Apr;60(4):238–41. PMID: 2337684.

Capítulo 7

Seguimiento de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria

Autores

María del Mar Perera Álvarez

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas

Abelardo Bárez García

Hospital Universitario de Ávila

1. Consideraciones generales

En el ámbito del seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) no existen unas directrices específicas que estén respaldadas por la evidencia. De todos modos, la experiencia sí permite realizar, de entrada, 2 recomendaciones importantes[1]:

- Dado que el diagnóstico de PTI es de exclusión y, en ocasiones, el diagnóstico definitivo no puede realizarse antes de iniciar el tratamiento, los pacientes con PTI deben ser objeto de un seguimiento especializado encaminado a descartar otras patologías que puedan manifestarse posteriormente, principalmente en los que presentan PTI persistente o crónica y/o edad avanzada.
- El seguimiento también debe ir encaminado a la identificación tanto de las complicaciones derivadas de la enfermedad como de los efectos secundarios inducidos por los fármacos utilizados en las diferentes líneas de tratamiento.

2. ¿Hospitalización o seguimiento ambulatorio?

En la toma de decisión acerca de la hospitalización de un paciente con PTI entra en juego una serie de variables tales como el momento de la enfermedad, los recuentos de plaquetas y las preferencias del paciente. La evidencia científica para establecer los criterios de hospitalización es baja y se sustenta principalmente en el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas potencialmente graves[1–5].

2.1. Pacientes en los que se recomienda ingreso hospitalario

- Adultos con PTI de nuevo diagnóstico con un recuento de plaquetas $< 20 \times 10^9$/L, incluso aquellos que estén asintomáticos o presenten hemorragia mucocutánea menor.
- Niños con PTI de nuevo diagnóstico con un recuento de plaquetas $< 20 \times 10^9$/L, aunque no presenten sangrado o este sea leve (manifestaciones cutáneas).

2.2. Perfiles que se podrían beneficiar del ingreso hospitalario

- Pacientes refractarios al tratamiento, con dudas en el diagnóstico, comorbilidades significativas, medicación concomitante de alto riesgo hemorrágico, con sangrado mucoso más significativo, con poco apoyo social, que vivan lejos del hospital o a quienes no se puede garantizar el seguimiento.

2.3. Pacientes en los que se recomienda el tratamiento ambulatorio

- Adultos con PTI de nuevo diagnóstico con recuentos $>20\times10^9$/L que estén asintomáticos o presenten hemorragia mucocutánea menor.

Los pacientes que no ingresan en el hospital deben recibir educación y se recomienda comenzar el seguimiento por un hematólogo experto, dentro de las 24 a 72 horas posteriores al diagnóstico o recaída de la enfermedad. A continuación, se aborda su manejo con mayor detalle.

3. Manejo de los pacientes que no requieren tratamiento

Se detallan las acciones que conviene llevar a cabo con arreglo a cada perfil de paciente.

3.1. En pacientes de nuevo diagnóstico

- Establecer la frecuencia de seguimiento de los hemogramas, con la intención de asegurar un recuento estable y seguro.
- Teniendo en cuenta que no se puede descartar la aparición de episodios de sangrado, incluso mayor, aun en el caso de que el paciente se encuentre en tratamiento para mantener o recuperar sus recuentos plaquetarios, este debe ser educado para que reconozca con prontitud los signos de alarma que aconsejarían una consulta inmediata con su médico. Estos son los siguientes:

- Signos de hemorragia.
- Fatiga intensa que impida la vida normal.
- Gestación.
- Incorporación de tratamientos antiagregantes o anticoagulantes.
- Previsión de cirugías o procedimientos invasivos que incluyan exodoncias.

- Realizar seguimiento activo para descartar patologías íntimamente relacionadas con el diagnóstico de PTI, tales como enfermedades autoinmunes, enfermedad tiroidea, enfermedades hematológicas e inmunodeficiencias, principalmente inmunodeficiencia común variable.

3.2. En pacientes con trombocitopenia inmune primaria persistente o crónica sin tratamiento

- Realizar hemogramas con una periodicidad de entre 3 y 6 meses.
- Mantener la educación del paciente frente a los signos de alarma descritos más arriba.
- Mantener el seguimiento para el despistaje de enfermedades autoinmunes.
- Realizar un seguimiento que priorice la vigilancia de las complicaciones aparecidas o que puedan aparecer en relación con el uso de los tratamientos previos.

3.3. En pacientes en tratamiento activo

- Mantener la vigilancia ante las mismas situaciones de riesgo detalladas más arriba.
- Realizar seguimiento específico de las complicaciones o posibles complicaciones derivadas de la modalidad terapéutica utilizada, considerando la dosis, el tiempo (inmediatas o tardías) y el posible uso concomitante de más de una estrategia terapéutica.

Se recomienda, de forma general, la realización de hemogramas a demanda, considerando que los recuentos de plaquetas pueden variar notablemente en menos de 24 horas.

4. Acciones específicas para evitar o identificar precozmente las complicaciones asociadas a los tratamientos de la trombocitopenia inmune primaria

4.1. Corticoterapia

Es importante informar a los pacientes acerca de los efectos secundarios más importantes que se asocian directamente con la terapia, independientemente de la duración y el tipo de corticoide utilizado. Estos son los siguientes: hiperglucemia, hipertensión arterial, trastornos del sueño y el estado de ánimo, osteoporosis, cuya prevención con calcio y vitamina D es importante, atrofia muscular, ganancia de peso, infecciones, otras (acné, estrías, labilidad emocional y dificultad para conciliar el sueño)[6].

4.2. Inmunoglobulinas intravenosas

En los pacientes en los que se utilicen inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) debe establecerse la duración del tratamiento con arreglo a la realización de un hemograma semanal, que permitirá establecer la eficacia y, en consecuencia, la frecuencia del tratamiento. Por otro lado, se debe informar al paciente acerca de la posibilidad de que pueda experimentar cefaleas en los días posteriores a la administración[7].

4.3. Fostamatinib

Es recomendable la realización de hemogramas mensuales hasta llegar a la dosis de mantenimiento, para, posteriormente, adaptar el seguimiento a las necesidades de cada paciente. Otras medidas recomendables son el control de la tensión arterial por riesgo de hipertensión, una monitorización mensual de enzimas hepáticas e informar al paciente de la posibilidad de aparición de diarreas o molestias abdominales[8,9].

4.4. Agonistas del receptor de la trombopoyetina

Ante el uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO), se aconseja la realización de un hemograma semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Posteriormente, estos se seguirían realizando, pero con una periodicidad de entre 4 y 6 semanas si los recuentos de plaquetas se mantuvieran estables ($>50\times10^9$/L). Por otra parte, si el fármaco elegido es eltrombopag, conviene vigilar la función hepática[10].

Es importante informar a los pacientes con historia previa de trombosis o con alto riesgo de que se ha observado un incremento en la aparición de episodios de trombosis arterial y venosa en pacientes con PTI que utilizan este tratamiento[11]. Por otro lado, aunque se han documentado casos de mielofibrosis en algunos pacientes tratados con AR-TPO, su aparición no es frecuente en la práctica clínica. No obstante, en los casos en los que los resultados del hemograma conduzcan a la sospecha del desarrollo de fibrosis, debe solicitarse la revisión del frotis por un hematólogo experto. Finalmente, convendrá informar al paciente acerca de otros posibles efectos secundarios tales como astenia, cefalea, dolores articulares y musculares o síntomas cutáneos, especificando que solo en pocas ocasiones conducirán a la suspensión del tratamiento[12].

4.5. Rituximab

El seguimiento dependerá de la respuesta al tratamiento. Existen pacientes respondedores rápidos que presentarán una respuesta tras las primeras infusiones del tratamiento. Otros pueden presentarla a las semanas de finalizar el tratamiento. De todos modos, raramente se encontrarán respuestas a partir de la semana 10[13].

En cualquier caso, existen acciones que se deben llevar a cabo necesariamente con todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con rituximab[14]: es necesario realizar serología del virus de la hepatitis B (VHB), en concreto pruebas para anticuerpos frente al antígeno *core* del VHB (HBcAc) y antígeno de superficie de VHB (HBsAg); es necesario adaptar el calendario vacunal, incluido el que atañe al SARS-CoV-2, ya que rituximab puede disminuir la eficacia de la vacunación[15]; conviene advertir al

paciente del riesgo de infección, especialmente si el tratamiento se administra en combinación con corticosteroides. Finalmente, aunque muy raramente, se ha descrito la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que es recomendable una monitorización que permita la detección precoz de aparición de clínica neurológica[16].

4.6. Esplenectomía

El manejo previo y posterior al procedimiento contempla una serie de acciones que se deben llevar a cabo escrupulosamente. Previamente a la cirugía, se vacunará al paciente frente a gérmenes encapsulados (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*)[17,18]. En caso de que la urgencia del procedimiento lo impida, la vacunación se realizará posteriormente. En todos los casos se revacunará con arreglo a los calendarios estipulados. En cualquier caso, se debe informar al paciente acerca del riesgo de infección tras la esplenectomía y educarle de cara a la identificación precoz de sus síntomas, en concreto para que acuda a su médico ante episodios febriles de más de 48 horas de duración.

Es necesaria una monitorización posquirúrgica encaminada a la vigilancia de posibles complicaciones trombóticas[19]. Finalmente, la frecuencia de la monitorización hematológica posterior al procedimiento dependerá de la respuesta obtenida.

4.7. Situaciones especiales

Es necesario advertir a los pacientes de que, tanto ante determinados procesos, como infecciones o embarazo, o ante la administración vacunas, se puede desarrollar una trombocitopenia transitoria o un descenso de las cifras habituales de plaquetas que obligará a un seguimiento más estrecho mientras persistan tales circunstancias.

Es necesario recordar a todos los pacientes que, ante el inicio de tratamientos antiagregantes o anticoagulantes, o ante previsión de cirugía o procedimientos invasivos que incluyan exodoncias, deben ponerse en contacto con su hematólogo (consúltense los capítulos específicos).

5. Consideraciones finales

Más de la mitad de los pacientes con PTI crónica utilizan otros tratamientos de medicina alternativa. Desde un punto de vista científico, es obligado preguntar de forma activa por su uso, con la intención de identificar posibles interacciones. Finalmente, es importante tener en cuenta que las pautas de tratamiento y seguimiento se deben adaptar de forma individualizada a cada paciente, que tendrá su propio estilo de vida, su propia calidad de vida y se desenvolverá en un entorno sociocultural concreto. De este modo, se podrán proporcionar las mejores recomendaciones de seguimiento para cada caso concreto.

6. Puntos relevantes

1

Los pacientes cuya hospitalización se recomienda más allá de toda discusión corresponden a adultos o niños con PTI de nuevo diagnóstico y recuentos $< 20 \times 10^9$/L. No obstante, existen otros perfiles que podrían asimismo beneficiarse de la hospitalización.

2

El seguimiento de los pacientes con PTI no hospitalizados debe individualizarse en función de la estabilidad del recuento de plaquetas y de la modalidad terapéutica. Existen acciones comunes a todo paciente con PTI y otras más específicas de cada terapia elegida.

3

El seguimiento debe consensuarse con el paciente, para favorecer la adherencia al tratamiento y minimizar efectos indeseables.

4

Es fundamental informar y educar adecuadamente al paciente:

- Para que conozca los riesgos asociados a cada tratamiento.
- Para que conozca los riesgos asociados a la propia enfermedad.
- Para que reconozca precozmente las manifestaciones clínicas que subyacen bien a una reactivación de la enfermedad, bien al desarrollo o al agravamiento de alguna de las complicaciones clásicamente asociadas a la propia PTI o a sus tratamientos.

7. Bibliografía

1. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo Español de PTI (GEPTI).** Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombopenia. Med Clin (Barc). 2021 Aug 27;157(4):191–8. PMID: 34088525.
2. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.
3. **Choi PY, Merriman E, Bennett A, Enjeti AK, Tan CW, Goncalves I, et al.** Consensus guidelines for the management of adult immune thrombocytopenia in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2022 Jan 17;216(1):43–52. Erratum in: Med J Aust. 2022 Dec 12;217(11):588. PMID: 34628650.
4. **Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al.**; Committee for the Revision of "Reference Guide for Management of adult ITP" Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. Int J Hematol. 2020 Mar;111(3):329–51. PMID: 31897887.
5. **Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al.** Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1–30. doi: 10.1159/000492187. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30235458.
6. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
7. **Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z.** Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. Front Immunol. 2018 Jun 8;9:1299. PMID: 29951056.
8. **Centro de información de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha Técnica Tavlesse. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191405001/FT_1191405001.html.
9. **Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al.** Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019 May;94(5):546–53. PMID: 30784097.
10. **González-Porras JR, Bastida JM.** Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. Ther Adv Drug Saf. 2018 Jun;9(6):263-85. PMID: 29854389.

11. **Tjepkema M, Amini S, Schipperus M.** Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Mar;171:103581. PMID: 35007700.
12. **Al-Samkari H, Kuter DJ.** Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2019 Apr 11;10:2040620719841735. PMID: 31007886.
13. **Lucchini E, Zaja F, Bussel J.** Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? Haematologica. 2019 Jun;104(6):1124-35. PMID: 31126963.
14. **Dong Y, Yue M, Hu M.** The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2021 Oct 6;2021:9992086. PMID: 34660807.
15. **Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, et al.** The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2013 Sep 12;122(11):1946–53. PMID: 23851398.
16. **Bennett CL, Focosi D, Socal MP, Bian JC, Nabhan C, Hrushesky WJ, et al.**; Southern Network on Adverse Reactions. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions. Lancet Haematol. 2021 Aug;8(8):e593-e604. PMID: 34329579.
17. **Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR.** Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018 Mar 15;131(11):1172–82. PMID: 29295846.
18. **Lenzing E, Rezahosseini O, Burgdorf SK, Nielsen SD, Harboe ZB.** Efficacy, immunogenicity, and evidence for best-timing of pneumococcal vaccination in splenectomized adults: a systematic review. Expert Rev Vaccines. 2022 May;21(5):723–33. PMID: 35236233.
19. **Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O.** Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. Haematologica. 2014 Feb;99(2):392–8. PMID: 24056815.

Capítulo 8

Trombocitopenia inmune primaria en el niño

Autores

Emilio Monteagudo Montesinos

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)

1. Consideraciones generales

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

Para obtener información adicional, se recomienda consultar la guía publicada por el Grupo de Trabajo de PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), que ha servido de base para este capítulo[1].

2. Clasificación diagnóstica

Se recomienda consultar la clasificación presentada en la conferencia de consenso internacional, ya comentada en esta guía[2].

3. Criterios para la evaluación clínica de la gravedad

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

Criterios que considerar para la evaluación clínica de la gravedad	Tabla 1
Criterios para la evaluación clínica de la gravedad	
Clínica cutánea	Equimosis, petequias en la piel. Incluye pacientes con petequias muy aisladas en la mucosa oral.
Clínica cutaneomucosa	
Hemorragia activa	Epistaxis que precisa taponamiento. Hematuria. Hemorragia digestiva macroscópica. Menorragia. Gingivorragia importante. Cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar trasfusión de hematíes o que condicione un daño orgánico grave.
Factores de riesgo hemorrágico	Hematuria. Traumatismo craneoencefálico, politraumatismo previo. Cirugía previa (hasta 10 días previos). Tratamiento con antiagregantes (hasta 7–10 días antes). Diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis.

4. Exploraciones complementarias

4.1. Exploraciones básicas recomendadas en el momento del diagnóstico

En todos los pacientes con trombocitopenia se debe realizar una anamnesis detallada y una exploración física completa que permitan descartar otras enfermedades hematológicas o situaciones que, de forma secundaria, puedan producir trombocitopenia. Los estudios detallados en la **Tabla 2** son los recomendados, por considerarse básicos para un diagnóstico y un seguimiento adecuados[2–5].

4.2. Exploraciones adicionales

Están especialmente indicadas en los pacientes que no remiten espontáneamente o no responden al tratamiento. Se detallan en la **Tabla 2**.

Exploraciones complementarias	Tabla 2
Exploraciones básicas recomendadas en el momento diagnóstico	
Hemograma y recuento de reticulocitos.	
Morfología en sangre periférica con revisión por persona experta.	
Estudio de la hemostasia: TP, TTPa, fibrinógeno.	
Grupo, Rh y Coombs directo.	
Inmunoglobulinas.	
Estudio microbiológico: CMV, VEB, parvovirus B19, VHS, VHH-6, VIH, VHB, VHC, SARS-CoV-2.	
Bioquímica hemática: GOT, GPT, LDH, glucosa, urea, creatinina.	
Control de hematuria microscópica con tira urinaria.	
Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa. Indicado en todos los niños que presenten alguna de las siguientes condiciones: clínica que no sea la típica, si hay otras citopenias en el hemograma, aquellos que no responden al tratamiento de primera línea y en los pacientes no tratados que no remiten espontáneamente.	
Exploraciones adicionales	
Indicadas en pacientes en los que no remite espontáneamente o no responden al tratamiento. Se recomienda: • Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa si no se hizo previamente. Valorar la realización de biopsia, inmunofenotipo y citogenética para completar el estudio. • Poblaciones linfocitarias. • Anticuerpos antinucleares y, opcionalmente, otros estudios de autoinmunidad.	

CMV: citomegalovirus; GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHH-6: virus del herpes humano 6; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

5. Tratamiento

El objetivo del tratamiento se centra en controlar las hemorragias con relevancia clínica, no en corregir las cifras de plaquetas hasta valores normales. Se deben evitar tratamientos innecesarios, potencialmente tóxicos, en pacientes paucisintomáticos y conseguir una adecuada calidad de vida

con la mínima toxicidad asociada a la terapia. El tratamiento de las PTI persistentes o crónicas es complejo, y se plantean diferentes alternativas.

5.1. Recomendaciones generales

En el momento del diagnóstico debería considerarse el ingreso hospitalario en los pacientes con hemorragia activa, factores de riesgo hemorrágico o un recuento de plaquetas $\leq 20 \times 10^9$/L. Deben evitarse los inyectables intramusculares y las punciones en vasos de difícil compresión. Está contraindicado el empleo de ácido acetilsalicílico o sus derivados; otros fármacos que puedan alterar la agregación plaquetaria, como antihistamínicos o antiinflamatorios no esteroideos, se administrarán solo en casos de estricta necesidad. Se indicará una restricción de la actividad deportiva a tenor de la clínica y del riesgo traumático.

5.2. Líneas de tratamiento

5.2.1. Tratamientos de primera línea

- Prednisona por vía oral o metilprednisolona por vía intravenosa (i.v.). Son consideradas el tratamiento inicial de la PTI[6,7]. Se deben administrar 3 dosis: 4 mg/kg/día (dosis máxima: 180 mg/día) durante 4 días, 2 mg/kg durante 3 días y suspender. Se propone esta posología por haberse mostrado eficaz y posibilitar un descenso rápido y con menos EA asociados al tratamiento esteroideo.
- Inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) a altas dosis. Se deben administrar entre 0,8 y 1 g/kg en una única dosis. Inducen un ascenso más rápido del recuento plaquetario. Son hemoderivados y su administración no está exenta de EA –náuseas, vómitos, cefalea, anafilaxia (en pacientes con déficit de inmunoglobulina A) y meningitis aséptica–.

5.2.2. Tratamientos de segunda línea

Se emplean en pacientes en los que el tratamiento previo haya fracasado o si se produce recaída.

- **En PTI persistente:**
  - Inmunoglobulina anti-D i.v. Indicada en pacientes Rh+, a dosis de 50-75 µg/kg en dosis única, perfundida en una hora. Es un hemoderivado y con frecuencia desencadena hemólisis importantes, por lo que debe monitorizarse al enfermo (hemoglobina, reticulocitos y bilirrubina indirecta).
  - *Bolus* de corticosteroides. Metilprednisolona, 30 mg/kg/día, durante 3 días, en perfusión i.v. de 2 horas.
  - Dexametasona. Se administrarán 0,6 mg/kg/día por vía oral en una única dosis que nunca debe exceder los 40 mg, durante 4 días cada mes.
- **En PTI crónica:**
  - Agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO)[8–11]. Los AR-TPO eltrombopag y romiplostim se caracterizan por su acción trombopoyética mediante el estímulo del receptor correspondiente. Se han desarrollado durante los últimos años, con estudios que muestran evidencia de respuesta mantenida en un porcentaje alto de casos refractarios o dependientes de otros tratamientos (corticosteroides, Ig i.v.). Actualmente, tienen indicación en la ficha técnica para tratamiento en PTI crónica en niños mayores de 1 año y adultos. Es conveniente que su indicación y el control de su manejo se lleven a cabo por unidades especializadas de hematología pediátrica.
  - Eltrombopag. Se administra por vía oral, una vez al día, con dosis diarias de inicio de 25 y 50 mg en niños de 1 a 5 años o de 6 a 17 años, respectivamente (en pacientes originarios del este asiático o en los que presenten un daño hepático de moderado a severo, la dosis diaria será de 12,5 a 25 mg). De cara al ajuste de dosis, si a las 2 semanas de iniciado el tratamiento el recuento plaquetario fuera $< 50 \times 10^9$/L, se aumentará la dosis diaria: en 12,5 mg en los pacientes de 5 años o menos y en 25 mg si estos tienen al menos 6 años. Debe esperarse al menos 2 semanas antes de realizar un nuevo ajuste de dosis, de igual manera, hasta conseguir $> 50 \times 10^9$/L, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 75 mg.

    Para facilitar su absorción, eltrombopag debe tomarse con el estómago vacío y, como además quela cationes polivalentes, en las 4 horas previas a su administración y en las 2 horas posteriores se debe evitar la ingesta de antiácidos, calcio (derivados lácteos, etc.) o suplementos que contengan hierro, magnesio, selenio, zinc o aluminio. La falta

de esta precaución es causa frecuente de no respuesta al tratamiento.

- Romiplostim. Se administra por vía subcutánea (s.c.) una vez por semana. La dosis de inicio es de 1 µg/kg por semana. Para realizar el ajuste progresivo de dosis, se deben contemplar incrementos semanales de 1 µg/kg hasta que se alcance un recuento plaquetario $>50\times10^9$/L, sin exceder la dosis semanal máxima de 10 µg/kg.
  La mediana de dosis semanal necesaria del fármaco viene a ser de 5 µg/kg. La máxima respuesta se alcanza a las 2 semanas de la primera dosis. Si la cifra de plaquetas en 2 semanas consecutivas es $>150\times10^9$/L, debe bajarse la dosis en 1 µg/kg. Si la cifra de plaquetas es $>250\times10^9$/L, debe suspenderse el tratamiento temporalmente, para volver a iniciarlo con una dosis inferior en 1 µg/kg cuando la cifra de plaquetas sea $<150\times10^9$/L. Se deben evaluar los recuentos plaquetarios semanalmente hasta conseguir un recuento estable. Una vez alcanzado este, la periodicidad de los recuentos será mensual.

Eltrombopag y romiplostim han demostrado ser eficaces incrementando los recuentos de plaquetas en alrededor del 80% de pacientes diagnosticados de PTI refractarios a otros tratamientos. La respuesta suele ser estable con mínimos cambios de dosis en la mitad de los casos. De todos modos, a pesar de que estos fármacos inducen con rapidez su efecto terapéutico (entre 1 y 2 semanas después de su inicio), el recuento plaquetario suele caer a las 2 semanas de la interrupción del tratamiento, de manera que deben ser administrados de forma continuada, con la consiguiente elevación del coste, sin olvidar, además, la falta de experiencia en su seguridad a largo plazo. No obstante, se van comunicado casos en los que se mantiene estable el recuento de plaquetas tras la retirada del AR-TPO.

5.2.3. Tratamientos de tercera línea

Están indicados en caso de fracaso de los tratamientos anteriores en pacientes con clínica hemorrágica activa o factores de riesgo y trombocitopenia persistente o crónica con recuentos $<30\times10^9$/L. Se recomienda prescribirlos y administrarlos en centros especializados.

- Esplenectomía. Se indica en la PTI de diagnóstico reciente o persistente ante una urgencia hemorrágica con riesgo vital que no responde al

tratamiento previo y en PTI crónica ante una urgencia hemorrágica con riesgo vital; se puede valorar en pacientes mayores de 5 años con más de 2 años de evolución, sintomáticos y refractarios a los tratamientos previos, cuando la enfermedad interfiere en el desarrollo normal de su vida. La profilaxis y el tratamiento de la infección en el paciente esplenectomizado incluye: vacunación antineumocócica, antimeningocócica y frente a *Haemophilus influenzae*; profilaxis con penicilina oral diaria o amoxicilina hasta un mínimo de 2 años tras la intervención; ante un síndrome febril sin foco, se debe iniciar terapia antibiótica con cobertura para neumococo, *Haemophilus* y meningococo.

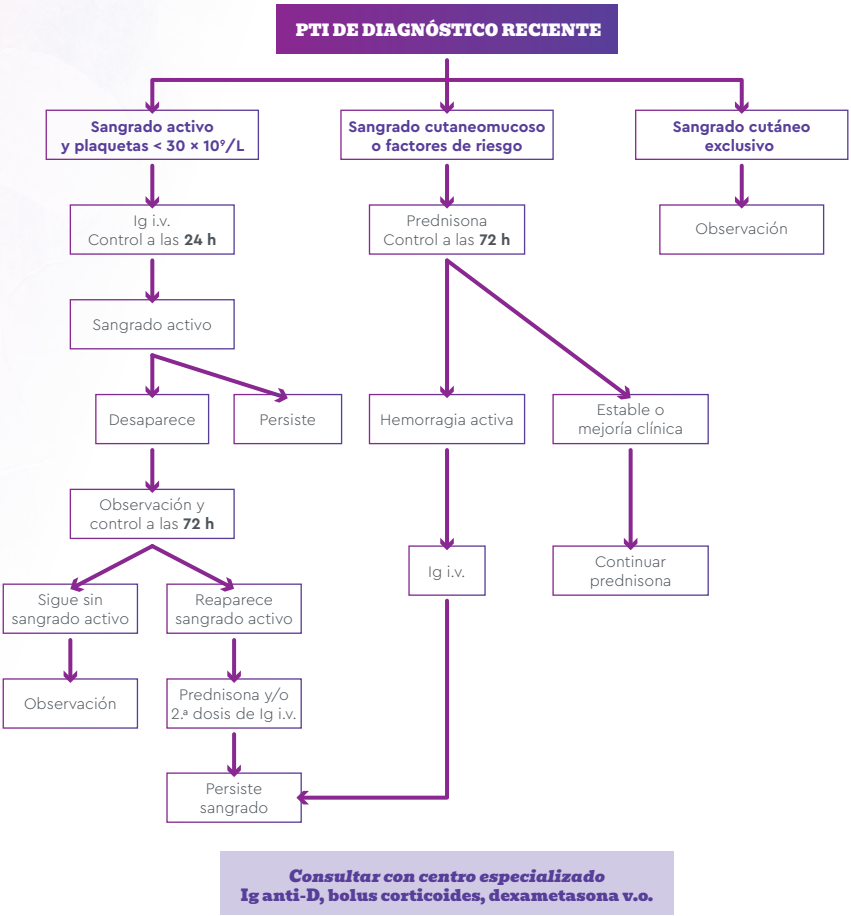
- Anticuerpo monoclonal anti-CD20. Se ha empleado en adultos y también en niños, aunque en este caso con mucha menos experiencia, con una tasa de respuesta de entre el 30 y el 60% según el tiempo de análisis. Su infusión requiere vigilancia ante posibles problemas inmunoalérgicos agudos, que podrían ocasionalmente ser graves. Existe riesgo infeccioso por depleción prolongada de los linfocitos B y actualmente está bajo vigilancia la posibilidad de leucoencefalopatía multifocal progresiva (comunicada tras su uso en otras enfermedades). Su administración debe indicarse por uso compasivo, al no estar incluida esta indicación en la ficha técnica.
- Micofenolato de mofetilo. Su experiencia en la PTI en pediatría es limitada, aunque puede resultar eficaz en pacientes con formas menos graves de trombocitopenia inmune crónica o en cuadros de citopenia inmune (síndrome de Evans o síndrome linfoproliferativo autoinmune). La dosis recomendada es de entre 20 y 40 mg/kg/día, repartidos en 2 dosis. La tasa de respuesta global puede llegar hasta un 50–60%, con un tiempo de respuesta de entre 4 y 6 semanas. Es bien tolerado y los principales EA son cefalea y molestias gastrointestinales.

5.3. Acerca del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria de diagnóstico reciente

Hay que valorar siempre el conjunto de datos clínicos y biológicos para realizar un adecuado enfoque terapéutico. Los pacientes pueden clasificarse en diversos grupos en función de las manifestaciones clínicas, el recuento de plaquetas y los factores de riesgo hemorrágico, con la finalidad de establecer la opción de tratamiento más adecuada.

En la **Figura 1** se expone el algoritmo de tratamiento propuesto.

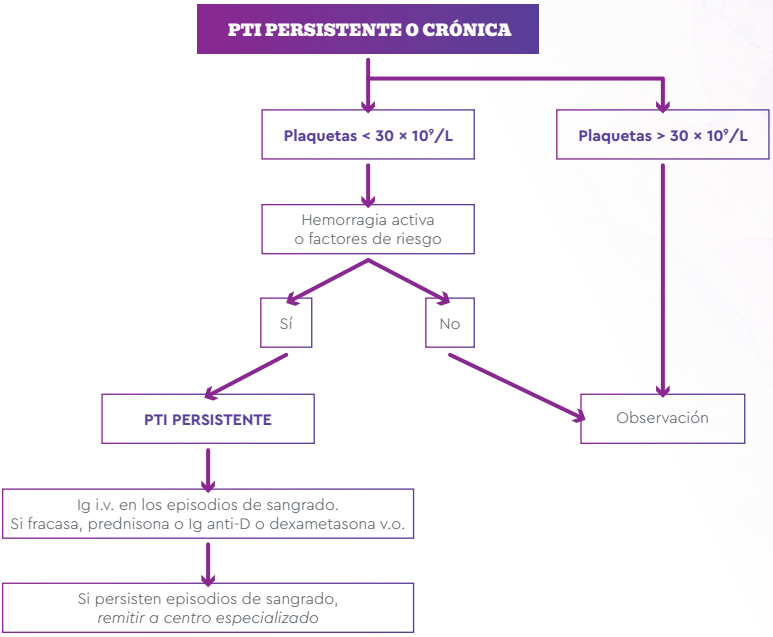
5.4. Acerca del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria persistente y crónica



Algoritmo de tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) de diagnóstico reciente
Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; v.o.: vía oral

Figura 1

Hay que valorar siempre el conjunto de los datos clínicos y biológicos, y procurar que el paciente lleve una vida lo más cercana a la normalidad y con los mínimos EA derivados del tratamiento, en espera de que la enfermedad entre en remisión. El mantenimiento de los recuentos $> 30 \times 10^9$/L se ha elegido como factor determinante en el análisis de la decisión inicial. En la **Figura 2** se expone el algoritmo de tratamiento propuesto.



Algoritmo de tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) persistente o crónica
Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; v.o.: vía oral

Figura 2

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

5.5.1. Situaciones de urgencia con riesgo vital

En situaciones tales como hemorragias del sistema nervioso central o ante otras hemorragias que comprometan la vida del paciente, se recomienda administrar, sucesivamente: metilprednisolona i.v. 10 mg/kg en *bolus*, seguida de Ig i.v. 400 mg/kg, transfusión de plaquetas (15–20 mL/kg) , nueva dosis de Ig i.v. 400 mg/kg, valorando finalmente, según la respuesta, si es necesaria una esplenectomía urgente.

5.5.2. Situaciones de riesgo especial

En esta categoría entrarían los traumatismos craneoencefálicos, pacientes politraumatizados y cirugías urgentes. En estos casos, se recomienda administrar Ig i.v., 0,8–1 g/kg si el recuento es $< 50 \times 10^9$/L, y transfusión de plaquetas (15–20 mL/kg) si el recuento es $< 10 \times 10^9$/L.

5.5.3. Cirugías programadas

En casos de cirugía programada se debe valorar el riesgo hemorrágico según la intervención. Se aconseja la administración de Ig i.v., 0,8–1 g/kg, si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9$/L. En la esplenectomía programada se debe administrar Ig i.v., 0,8–1 g/kg si el recuento es $< 20 \times 10^9$/L, y efectuar pinzamiento precoz de la arteria esplénica.

6. Puntos relevantes

1

La mayor incidencia de PTI en el niño se encuentra entre los 2 y los 8 años de edad. La enfermedad tiene tendencia a la remisión espontánea, incluso a los 2 años de evolución.

2

Al disponer de una mayor proyección de años y expectativa de vida, es importante valorar los efectos adversos y las posibles secuelas de los diversos enfoques en su manejo.

3

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

4

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

5

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

7. Bibliografía

1. **Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berrueco R, Dapena JL; en representación del Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP).** [Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: PTI-2018]. An Pediatr (Engl Ed). 2019 Aug;91(2):127.e1–127.e10. PMID: 31178291.
2. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
3. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology.** The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190–207. PMID: 21325604.
4. **Tsao HS, Chason HM, Fearon DM.** Immune Thrombocytopenia (ITP) in a Pediatric Patient Positive for SARS-CoV-2. Pediatrics. 2020 Aug;146(2):e20201419. PMID: 32439817.
5. **Kewan T, Gunaratne TN, Mushtaq K, Alayan D, Daw H, Haddad A.** Outcomes and management of immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: Cleveland clinic experience. Transfusion. 2021 Jul;61(7):2014–8. PMID: 33724474.
6. **Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al, et al.** Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. Lancet. 1994 Sep 10;344(8924):703–7. PMID: 7915773.
7. **Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, et al.; TIKI Investigators.** Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. Blood. 2018 Aug 30;132(9):883–91. PMID: 29945954.
8. **Neunert C, Despotovic J, Haley K, Lambert MP, Nottage K, Shimano K, et al.; Pediatric ITP Consortium of North America (ICON).** Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. Pediatr Blood Cancer. 2016 Aug;63(8):1407–13. PMID: 27135461.
9. **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 Jul 7;118(1):28–36. PMID: 21502541.

10. **Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al.** Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Oct 24;386(10004):1649–58. Erratum in: Lancet. 2015 Oct 24;386(10004):1630. PMID: 26231455.

11. **Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al.** Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):45-54. PMID: 27103127.

Capítulo 9

Cirugía en pacientes con trombocitopenia inmune primaria

Autores

Isidro Jarque Ramos

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

David Valcárcel Ferreira

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

1. Consideraciones generales

Los grados de evidencia disponibles para la preparación quirúrgica en pacientes con trombocitopenia en general y con trombocitopenia inmune primaria (PTI) en particular son escasos, sobre todo en lo referente a los umbrales mínimos de plaquetas para proceder con la cirugía y en las medidas terapéuticas que aplicar, por lo que el presente capítulo se basa principalmente en las opiniones de los autores de esta guía.

La trombocitopenia puede suponer un problema para la realización de cirugías urgentes o electivas. Aunque no está bien estudiado, se acepta en general la necesidad de realizar algún tipo de tratamiento prequirúrgico cuando los recuentos plaquetarios son $< 50 \times 10^9/L$, mientras que este no se considera necesario cuando el recuento es $> 100 \times 10^9/L$[1]. Estos umbrales son, en todo caso, orientativos y dependen en gran medida del tipo de cirugía. Además, no son directamente extrapolables a la PTI, ya que, en este caso, las manifestaciones hemorrágicas son menos frecuentes que en otras trombocitopenias[2,3]. También conviene subrayar que el riesgo de sangrado no se limita al acto quirúrgico, sino que persiste durante los primeros días tras la intervención. La **Tabla 1** recopila una serie de estimaciones del riesgo hemorrágico en función del tipo de intervención y proporciona cifras orientativas para proceder con la cirugía, basadas en la opinión de los autores y en recomendaciones que poseen ya cierta antigüedad. En todos los casos es obligada la adopción de medidas antitrombóticas con arreglo al tipo de cirugía y al recuento plaquetario de los pacientes.

En caso de considerar una intervención quirúrgica, el aspecto más determinante es su urgencia[3]. En la medida de lo posible se debe evitar la cirugía urgente y se debe preparar al paciente previamente con alguno de los tratamientos que se detallarán en las siguientes secciones.

2. Cirugías urgentes

En estos casos, el objetivo no será, en principio, obtener una cifra de plaquetas concreta antes de la cirugía, ya que será poco probable lograrlo al no existir tiempo suficiente para obtener la repuesta deseada, sino minimizar el sangrado intra- y periquirúrgico. Cuando no se pueda retrasar el

Tabla 1

Catalogación del riesgo de cirugías para pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) y orientación sobre el recuento mínimo de plaquetas deseable

Riesgo	Condiciones	Ejemplos	Procedimiento	Recuento-objetivo
Menor	Intervenciones sobre órganos no vitales y expuestos. Fácil identificación y hemostasia en caso de sangrado. Disección limitada.	Extracciones dentarias. Biopsias de adenopatías superficiales. Cataratas. Dermatología.	Limpieza dental. Extracciones dentales sencillas. Anestesia dental local. Broncoscopia/Lavado alveolar.	$> 20–30 \times 10^9/L$
Intermedio	Intervenciones sobre órganos vitales. Disecciones profundas y/o extensas. Difícil identificación y hemostasia en caso de sangrado.	Laparoscopias y laparotomías, toracotomía, mastectomía, cirugía ortopédica, inserción de marcapasos.	Extracciones dentales complejas. Broncoscopia/Biopsia transbronquial. Endoscopia digestiva/Biopsia. Cirugía menor. Cesárea. Punción lumbar.	$> 50 \times 10^9/L$
Mayor	Los anteriores en los que un sangrado pueda ser de riesgo vital o comprometer el resultado quirúrgico. Cirugías con hemorragias frecuentes.	Neurocirugía, cirugía ocular (no catarata), cirugía con circulación extracorpórea, biopsias de órganos (riñón, próstata, etc.), polipectomía.	Anestesia epidural. Cirugía mayor. Cirugía sistema nervioso central y ocular (no catarata).	$> 70 \times 10^9/L$ $> 80 \times 10^9/L$ $> 100 \times 10^9/L$

procedimiento ni unos días, se procederá de la misma forma que en el caso de sangrado grave, es decir, adoptando una o más de las siguientes medidas:

- Infusión de inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.), a dosis diaria de 1 g/kg durante 2 días. Se debe intentar administrar al menos la primera dosis antes de la cirugía.
- Administración de corticosteroides, preferiblemente dexametasona por su efecto más rápido, a dosis diarias de 40 mg durante 4 días, aunque también se puede emplear prednisona.
- Transfusión de plaquetas, idealmente tras haber puesto en práctica las medidas anteriores. No existen unas recomendaciones globales sobre la dosis de plaquetas que se debe transfundir. A modo de guía recomendamos la transfusión de un *pool* antes de la cirugía, repitiendo la infusión durante la cirugía con arreglo al recuento y al sangrado clínicamente relevante. De ser necesario, durante el procedimiento quirúrgico puede realizarse hipertransfusión de plaquetas, empleando un *pool* cada 30–60 minutos.
- Utilización de agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO), especialmente de cara a mantener un recuento de plaquetas adecuado en los días siguientes a la cirugía, sobre todo después de intervenciones complejas. Su uso no es recomendable si se buscan soluciones a corto plazo, por ejemplo, si la cirugía se ha de realizar tras un plazo de pocas horas, ya que el mecanismo de acción de estos fármacos los hace más apropiados de cara al medio o al largo plazo (6–12 días tras el inicio de su administración).

La **Tabla 2** sintetiza las medidas que emplear de requerirse una intervención quirúrgica urgente.

3. Cirugías programadas

En los casos de cirugía programada el objetivo sí será alcanzar la cifra de plaquetas deseada con cierta antelación a la cirugía y evitar, en principio, la necesidad de transfusión de plaquetas, aunque esta podría ser necesaria según cuál sea la evolución del paciente durante la intervención. Se debe tener en cuenta el tiempo que tardan los diferentes fármacos en

hacer su efecto, para así poder contar con cierto margen de cara a evitar retrasos en la realización del procedimiento programado. En principio no existen unas opciones terapéuticas mejores que otras para la preparación prequirúrgica y los mismos tratamientos que son eficaces en el tratamiento de primera y segunda línea pueden ser utilizados para preparar a los pacientes para una cirugía:

- En caso de utilizar Ig i.v., es necesario tener en cuenta que el efecto es generalmente transitorio, con un inicio de respuesta más rápido, al cabo de 2 a 3 días desde su administración, pero también con el tiempo de respuesta más limitado, generalmente no más allá de 3 a 4 semanas, siendo además la pérdida de efecto más pronunciada. La pauta más habitual es una dosis total de 2 g/kg repartida en 2 o en 5 días, aunque dosis menores pueden ser también eficaces. La importante hipervolemia que origina este tratamiento se debe tener en cuenta, especialmente si se emplea en pacientes de edad avanzada.
- En caso de que la opción escogida sea el uso de corticosteroides, tanto la dexametasona como la prednisona pueden ser válidas, la primera a dosis diarias de 40 mg durante 4 días y la segunda a dosis de 1 mg/kg, aunque dosis más bajas podrían ser suficientes para la preparación prequirúrgica. Igual que sucedía en el tratamiento de primera línea, es necesario hacer énfasis en la conveniencia de reducir al máximo posible la duración del tratamiento con corticosteroides. Por otra parte, esta opción, por su peor perfil de toxicidad, podría no ser la adecuada para pacientes con comorbilidades o alto riesgo de infecciones.
- En los últimos años se ha extendido el uso de AR-TPO en este contexto, ya que, aunque no es su indicación aprobada, su perfil de seguridad y su eficacia hacen que constituyan una buena alternativa clínica al empleo de corticosteroides, además de presentar ventajas económicas en comparación con las Ig i.v. Además, se ha demostrado su utilidad en la preparación prequirúrgica de los pacientes con PTI(4,5). En el caso de que esta sea la opción elegida, será importante tener en cuenta que pueden ser necesarias 2 semanas y en algunos casos más tiempo antes de observarse una respuesta, por lo que, en la medida de lo posible, sería recomendable empezar el tratamiento con cierta antelación.

La **Tabla 2** recoge las opciones terapéuticas aconsejables ante una cirugía programada.

Opciones terapéuticas en caso de cirugía urgente o cirugía programada		**Tabla 2**
Cirugía urgente		
Tiempo hasta cirugía	*Propuesta de tratamiento*	*Consideraciones*
< 12–24 horas	• Dexametasona, 40 mg/día × 4 días. • Ig i.v., 1 g/kg/día × 2 días. • Transfusión de plaquetas periintraquirúrgicas.	Dado que en la mayoría de los casos no se obtendrá respuesta, será recomendable contactar con el banco de sangre ante la posible necesidad de un elevado número de unidades de plaquetas.
1–7 días	• Dexametasona, 40 mg/día × 4 días. • Ig i.v., 1 g/kg/día × 2 días.	Se puede reservar la transfusión de plaquetas para casos en los que no se observe respuesta a las medidas previas.
Cirugía programada		
Tiempo hasta cirugía	*Propuesta de tratamiento*	*Consideraciones*
< 2 semanas	• Dexametasona, 40 mg/día × 4 días. • Ig i.v., 1 g/kg/día × 2 días. • AR-TPO: – Eltrombopag, 50 mg/día. – Romiplostim, 3 µg/kg/sm. – Avatrombopag, 20 mg/día.	Se puede reservar la transfusión de plaquetas para casos en los que no se observe respuesta a las medidas previas. De usarse AR-TPO, puede ser recomendable incrementar la dosis al cabo de una semana en caso de ausencia de respuesta.
4 semanas	• Dexametasona, 40 mg/día × 4 días (o prednisona 0,5–1 mg/kg/día). • AR-TPO: – Eltrombopag, 50 mg/día. – Romiplostim, 3 µg/kg/sm. – Avatrombopag, 20 mg/día.	En estos casos el empleo de Ig i.v. puede reservarse para pacientes en los que llegado el momento de la cirugía el recuento de plaquetas no sea suficiente y no sea posible posponer la intervención.

sm: semana.
AR-TPO: análogos del receptor de la trombopoyetina; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas.

4. Puntos relevantes

1

Los grados de evidencia en cuanto al manejo de las cirugías en pacientes con PTI son escasos, por lo que las recomendaciones se basan en buena medida en opiniones.

2

El principal objetivo en las cirugías urgentes debe ser minimizar el riesgo de sangrado intra- y periquirúrgico.

3

En cirugías urgentes se pueden utilizar Ig i.v., corticosteroides, especialmente dexametasona, y transfusiones plaquetarias, estas si los tratamientos anteriores no hubieran sido suficientes para lograr el objetivo de recuento plaquetario.

4

En las cirugías urgentes, los AR-TPO se contemplan como opción a largo plazo durante la recuperación, pero no para proporcionar cobertura al paciente durante el propio procedimiento.

5

De cara a las cirugías programadas sí conviene plantearse objetivos concretos de recuentos plaquetarios que deben conseguirse para el día del procedimiento, que dependerán del riesgo de la cirugía y de las características del propio paciente.

6

Si en una cirugía programada se van a utilizar Ig i.v., para la programación temporal conviene no olvidar que el tiempo de respuesta es corto pero la duración de sus efectos es limitada.

7

Dexametasona y prednisona pueden ser otras opciones para las cirugías programadas, así como los AR-TPO, aunque en este último caso se debe contar con tiempo suficiente de preparación, ya que la respuesta a esta terapia es más lenta.

5. Bibliografía

1. **Glance LG, Blumberg N, Eaton MP, Lustik SJ, Osler TM, Wissler R, et al.** Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. Anesthesiology. 2014 Jan;120(1):62–75. PMID: 23903021.
2. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
3. **Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ.** How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood. 2021 May 20;137(20):2736–44. PMID: 33827138.
4. **Arnold DM, Heddle NM, Cook RJ, Hsia C, Blostein M, Jamula E, et al.** Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial. Lancet Haematol. 2020 Sep;7(9):e640-e648. PMID: 32853584.
5. **Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ.** Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018 Jul;182(1):106–13. PMID: 29767837.

Capítulo 10
Trombocitopenia inmune primaria en ancianos

Autoras

Inmaculada Soto Ortega
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo
María Teresa Álvarez Román
Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ, Madrid

1. Consideraciones generales

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) presenta una especial prevalencia en personas de edad avanzada, colectivo de pacientes que requiere algunas consideraciones especiales(1). La edad a partir de la cual la población se considera anciana en PTI oscila entre los 60 y los 70 años, y el manejo de la enfermedad en estos pacientes se diferencia significativamente del de las personas de menor edad[1,2] **(Tabla 1)**.

Peculiaridades del manejo de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) en la población anciana	**Tabla 1**
Factores que considerar para el manejo de la PTI en la población anciana	
Mayor riesgo de hemorragia, trombosis e infecciones.	
Más eventos adversos relacionados con los tratamientos para PTI.	
Requerimiento de más terapias concomitantes, especialmente antiagregantes o anticoagulantes.	
Polifarmacia.	
Probabilidad de PTI inducida por fármacos.	
Diferentes perfiles de eficacia y seguridad.	

Modificada a partir de Ghanima W[2], y Lozano ML, *et al.*[3].

2. Epidemiología

Alrededor del 30% de los pacientes diagnosticados de PTI son mayores de 65 años[2]. La incidencia en esta población alcanza los 9 pacientes por 100.000 personas y año en varones >75 años[3], siendo la distribución aproximadamente igual entre sexos. La prevalencia varía considerablemente en la literatura, desde 10–30 hasta 94 pacientes por cada 100.000 habitantes[2].

3. Fisiopatología

La fisiopatología de la PTI es la misma en los ancianos y en la población general. Sin embargo, la prevalencia de la trombocitopenia inmune secundaria aumenta con la edad, de forma que se puede encontrar una patología

subyacente en torno al 20% de los casos, frente a solo el 10% en los adultos más jóvenes. Parte de la explicación podría radicar en que síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) como la leucemia linfoide crónica y el linfoma indolente, que se asocian con trombocitopenia inmune secundaria, también aumentan con la edad. Además, el mayor uso de medicamentos en esta población aumenta su susceptibilidad de desarrollar trombocitopenia inmune inducida por fármacos[2,3].

4. Diagnóstico

La PTI es un diagnóstico de exclusión, con las siguientes consideraciones que deben tenerse en cuenta en la población de edad avanzada:

- Las comorbilidades que causan citopenias asociadas a la PTI o que la imitan aumentan con la edad. Deben descartarse anemia megaloblástica, síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias agudas.
- Quinina, quinidina, paracetamol, abciximab, carbamazepina, rifampicina y vancomicina son los principales responsables de la trombocitopenia inmune inducida por fármacos[4–6] **(Tabla 2)**[7–9]. Se ha generado un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de la trombocitopenia de inicio reciente sospechosa de ser inducida por fármacos, que se basa en la cronología y la gravedad de la trombocitopenia y en la gravedad del sangrado(8). Debe considerarse la interrupción de los fármacos sospechosos o la realización de pruebas de anticuerpos farmacodependientes cuando estén disponibles, aunque esta posibilidad no siempre es factible[4].
- Se recomienda el examen de médula ósea en presencia de anomalías en el recuento sanguíneo, la morfología celular o en otros análisis de sangre que hagan sospechar la existencia de otras patologías. También debe considerarse en pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento de la PTI[9].
- La PTI puede asociarse con un SMD. La frecuencia de trombocitopenia aislada entre los pacientes con SMD oscila entre el 1 y el 9%, y puede ser habitual confundir un SMD con PTI en varones mayores de 50 años. Por ello, si existieran dudas diagnósticas razonables, se debería valorar la realización de un estudio medular que incluyera citogenética y citometría de flujo[1,4,9].

Trombocitopenia inducida por fármacos		Tabla 2
Fármacos identificados tanto por los datos clínicos de los informes de casos publicados como por la identificación de anticuerpos reactivos con plaquetas dependientes de fármacos[7]	**Fármacos seleccionados debido a ≥ 5 informes publicados con evidencia definitiva o probable de una relación causal con la trombocitopenia[8]**	**Fármacos asociados con mayor frecuencia a la trombocitopenia inmunitaria en el estudio de vigilancia de casos y controles de Berlín[9]**
Abciximab Acetaminofén Amiodarona Ampicilina Carbamazepina Cotrimoxazol Eptifibatida Etambutol Haloperidol Ibuprofeno Irinotecán Naproxeno Oxaliplatino Fenitoína Piperacilina Quinidina Quinina Ranitidina Rifampicina Simvastatina Sulfisoxazol Tirofiban Ácido valproico Vancomicina	Abciximab Acetaminofén Carbamazepina Clorpropamida Cimetidina Cotrimoxazol Danazol Diclofenaco Efalizumab Eptifibatida Sales de oro Hidroclorotiazida Interferón alfa Metildopa Ácido nalidíxico Quinidina Quinina Ranitidina Rifampicina Tirofiban Vancomicina	Abciximab Amlodipino Cotrimoxazol Glucósidos digitálicos Drospirenona/etinilestradiol Gentamicina Moxonidina Tirofiban Hidroclorotiazida/Triamtereno

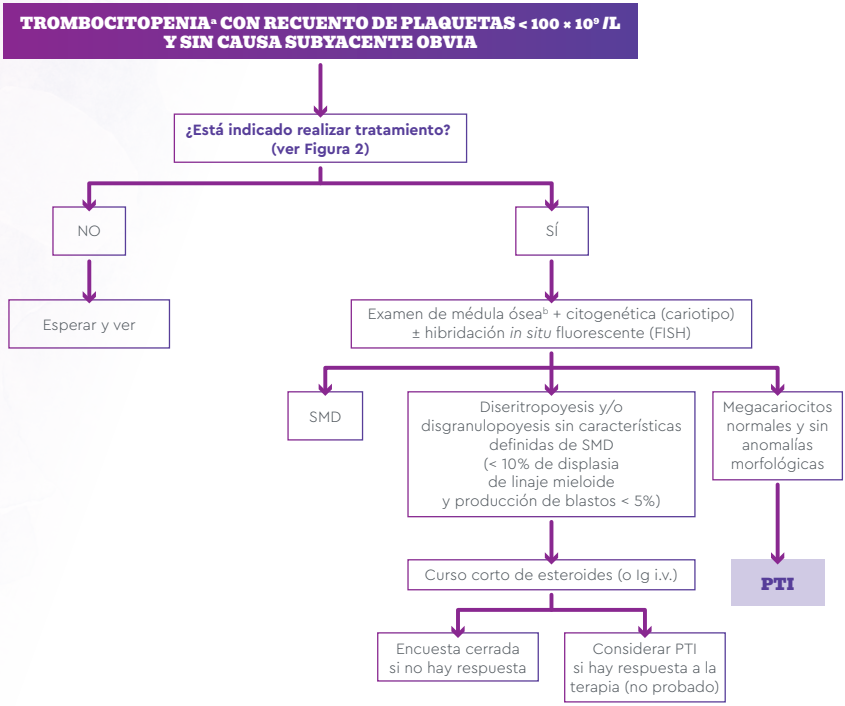
Modificada a partir de Mahevas M, *et al.*[4].

En la **Figura 1** se presenta un algoritmo diagnóstico para la PTI en ancianos.

5. Evaluación del riesgo hemorrágico

El objetivo principal del tratamiento de la PTI es prevenir los episodios hemorrágicos graves (los que ponen en peligro la vida y requieren tratamiento

inmediato y/u hospitalización), que son los que se asocian con mayor mortalidad, sobre todo en ancianos. Los principales factores que aumentan el riesgo hemorrágico son la edad avanzada, las comorbilidades, un menor recuento



Diagnóstico de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) en pacientes ancianos

[a] Trombocitopenia aislada que incluye hallazgos normales en el frotis de sangre periférica, ausencia de otra citopenia, volumen corpuscular medio normal de glóbulos rojos (< 100 fL). Si la trombocitopenia no es aislada, considerar un examen de médula ósea; [b] solamente en caso de no respuesta al tratamiento de primera línea, hallazgos anormales en el frotis o existencia de otras citopenias. Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; SMD: síndrome mielodisplásico. Modificado a partir de Mahevas M, *et al.*[4]. Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; v.o.: vía oral

Figura 1

plaquetario, el uso de anticoagulantes/antiagregantes, las caídas frecuentes y los sangrados previos, así como un cierto grado de disfunción endotelial. De todos modos, al no existir ninguna herramienta para predecir el riesgo de sangrado que permita guiar el tratamiento en estos pacientes, la evaluación del riesgo hemorrágico en la PTI se basa únicamente en el criterio clínico[3,4,10].

La edad superior a 60 años se suele asociar con un riesgo mayor de hemorragia grave, aunque sigue siendo objeto de debate si el factor responsable es la edad por sí misma o lo son otros factores asociados a una mayor edad, como comorbilidades y/o tratamientos farmacológicos para la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia renal o enfermedades cardiovasculares que requieran un tratamiento antiplaquetario y/o anticoagulante. Además, los pacientes con antecedentes de hemorragia tienen mayor riesgo de desarrollar un nuevo episodio hemorrágico.

El recuento de plaquetas constituye el determinante principal del riesgo de sangrado y su asociación con el riesgo de hemorragia persiste a lo largo del curso de la enfermedad. Se recomienda mantener las cifras de plaquetas en niveles $>30\times10^9$/L en pacientes mayores de 75 años, así como en mayores de 60 cuando se asocien factores de riesgo hemorrágico[4,10–12].

6. Impacto y evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en la trombocitopenia inmune primaria

Las personas mayores de 60 años con frecuencia mantienen una vida familiar, laboral y social plenamente activa. El instrumento más utilizado para valorar la calidad de vida en pacientes adultos con PTI es el Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire[3], pero no existen estudios que valoren específicamente el impacto de la PTI en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los ancianos y, aunque se sabe que esta patología afecta a varios aspectos del bienestar psicológico y emocional, y al estado funcional de los pacientes, la evaluación de la calidad de vida debe realizarse clínicamente[13].

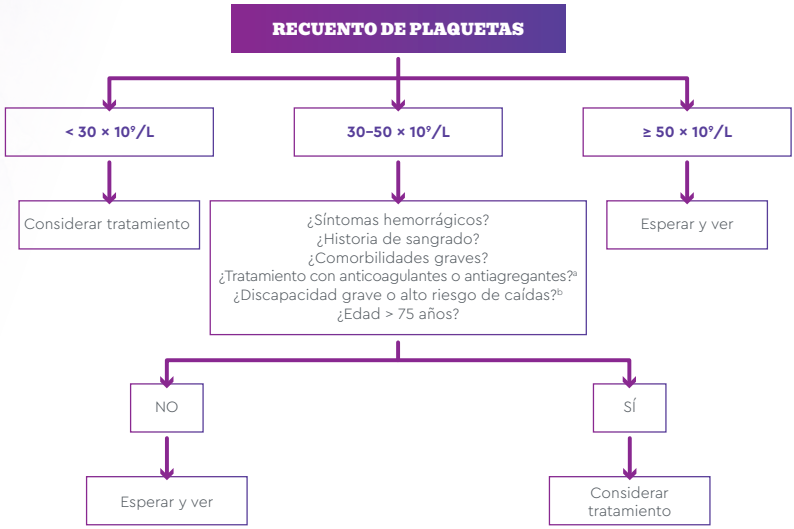
Para mayor información acerca de la CVRS en la PTI, se remite al lector al capítulo correspondiente a la calidad de vida de esta misma guía.

7. Tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en los ancianos

El objetivo del tratamiento de la PTI es doble: mantener un recuento de plaquetas hemostático y mejorar la CVRS. Para tomar la decisión de tratar, probablemente los síntomas hemorrágicos sean más importantes que el recuento plaquetario, sobre todo en pacientes muy tratados, en los que siempre se debe considerar un enfoque observacional **(Figura 2)**[14].

7.1. Pacientes que presentan una hemorragia aguda o con alto riesgo de hemorragia

Los pacientes que presenten una hemorragia aguda grave con inestabilidad hemodinámica y/o disminución de la cifra de hemoglobina requieren



¿Cuándo se debe tratar la trombocitopenia inmune primaria (PTI) en el anciano?
[a] Comentar la posibilidad de suspender el tratamiento con el cardiólogo o el neurólogo según la indicación; [b] considerar evaluación geriátrica. Modificado a partir de Mahevas M, *et al.*[4].

Figura 2

hospitalización y tratamiento inmediato, al igual que los pacientes que, aun sin hemorragia activa, presenten un recuento de plaquetas muy bajo ($< 10 \times 10^9$/L) y/o alto riesgo de hemorragia. El tratamiento incluye medidas generales para detener la hemorragia, como asegurar la hemostasia local, transfusión de plaquetas y concentrados de hematíes, valorar la administración de ácido tranexámico e interrumpir la medicación anticoagulante y/o antiagregante. El efecto de la transfusión de plaquetas es transitorio y a menudo se requieren transfusiones repetidas para controlar la hemorragia. Las inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) y los corticosteroides deben administrarse simultáneamente y sin demora. También se pueden considerar los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) o los alcaloides de la vinca (vinblastina o vincristina) cuando se necesite una elevación rápida del recuento de plaquetas[2,4].

7.2. Pacientes que no presentan hemorragia activa

Los principales objetivos del tratamiento de los pacientes que se presentan sin hemorragias o con hemorragias mucocutáneas leves, o que tienen un riesgo de hemorragia de bajo a moderado, son mantener un recuento plaquetario hemostático estable, inducir la remisión si es posible y mejorar la CVRS. La elección del tratamiento y el recuento de plaquetas objetivo deben ser individualizados en función del riesgo de hemorragia. Ocasionalmente, se acepta un umbral de plaquetas más bajo, siempre que sea durante un periodo corto, en pacientes que precisen recibir tratamiento anticoagulante cuando la indicación de anticoagulación sea importante y no se pueda posponer el tratamiento antitrombótico[2,4,9,11].

8. Terapias médicas y quirúrgicas para la trombocitopenia inmune primaria

8.1. Inmunoglobulinas intravenosas

Las Ig i.v. pueden ser menos eficaces en esta población y solo están indicadas en pacientes con hemorragias activas, trombocitopenias graves ($< 10 \times 10^9$/L) y/o en presencia de un elevado riesgo hemorrágico, situaciones en las que se precisa una elevación rápida del recuento de plaquetas

mientras hacen efecto otras terapias. Por su efecto transitorio, las Ig i.v. deben administrarse con corticosteroides u otros medicamentos que puedan proporcionar una respuesta sostenida. A diferencia de en otras poblaciones, la dosis de elección en ancianos es de 0,4 a 0,5 g/kg/día durante un máximo de 5 días, asegurando una adecuada hidratación y con control de la función renal. Sus principales riesgos en la población de edad avanzada son la trombosis, arterial o venosa, sobrecarga de líquidos e insuficiencia renal (se debe al menos considerar una reducción de dosis en enfermedad renal crónica)[2,4,11].

8.2. Corticosteroides

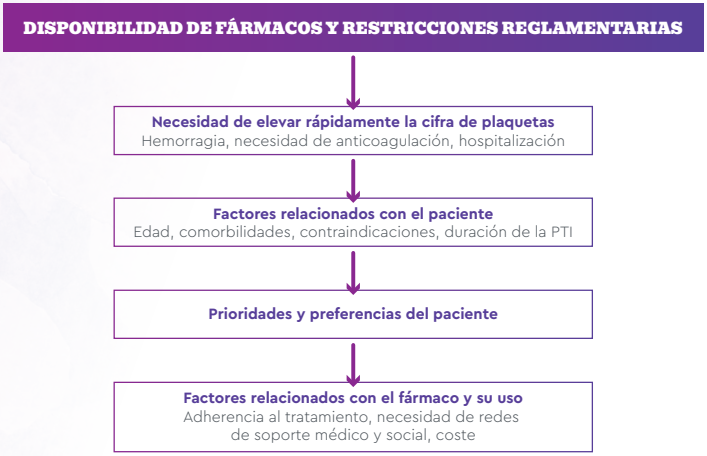
Son eficaces en adultos tanto mayores como jóvenes, pero la población de edad avanzada es más propensa a sus efectos secundarios, por lo que en ellos debe considerarse utilizar dosis iniciales menores. Deben asociarse inhibidores de la bomba de protones y extremar la precaución en pacientes diabéticos. La duración del tratamiento debe limitarse a un máximo de entre 6 y 8 semanas para la prednisona, y un máximo de 2 a 3 ciclos para la dexametasona, aunque se recomienda evitar esta última por su mayor toxicidad en ancianos. En caso de administrarla, la dosis no debe superar los 20 mg diarios, durante un periodo máximo de 4 días. Se recomienda cambiar a un tratamiento de segunda línea si se requirieran más de 5 mg de prednisona al día durante más de 3 meses para mantener un recuento de plaquetas adecuado. Algunos pacientes necesitan una dosis baja (2,5-5 mg/día), para mantener un recuento plaquetario suficiente. No obstante, en ellos se deben controlar los efectos secundarios con regularidad y se debe prevenir la osteoporosis[3].

Entre el 70 y el 80% de los pacientes adultos con PTI no logran alcanzar o mantener una respuesta tras la interrupción de los corticosteroides. La elección de un tratamiento de segunda línea debe ser individualizada y basarse en la educación del paciente y en la toma de decisiones compartida[2-4,14] **(Tabla 3 y Figura 3)**.

Propuesta de tratamiento para la trombocitopenia inmune primaria (PTI) en el anciano — **Tabla 3**

Tratamiento de primera línea				
Ciclo corto de prednisona o dexametasona ± Ig i.v. 0,4–0,5 g/kg de peso corporal durante 4–5 días (Ig i.v. solo en caso de hemorragia grave).				
Si recaída tras suspensión de corticosteroides o no respuesta a terapia de primera línea, considerar terapia de segunda línea.				
Tratamiento de segunda línea				
Elección basada en los factores que considerar.				
Factores que considerar	*Opciones de segunda línea*			
	Esplenectomía	AR-TPO	RTX	Fostamatinib
Preferencia del paciente y del médico.	PRO	PRO	PRO	PRO
PTI recién diagnosticada o persistente (< 1 año).	CON			
Comorbilidades graves.	CON	PRO		
Deterioro cognitivo severo.		[b]		
Pobre esperanza de vida.	CON	PRO		
Antecedentes de infección grave, hipogammaglobulinemia, tratamiento prolongado previo con esteroides o fármacos inmunosupresores.	EVITAR	PRO	EVITAR	
Historia de trombosis.	EVITAR	EVITAR	PRO	PRO
Destrucción esplénica de plaquetas en estudio isotópico si está disponiblea.	PRO			

CON: contraindicado; EVITAR: opción que se debe evitar siempre que sea posible; PRO: opción recomendable.
[a] Uso fuera de ficha técnica; [b] romiplostim prioritario para mejor cumplimiento.
AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; PTI: trombocitopenia inmune primaria; RTX: rituximab.
Modificado a partir de Mahevas M, *et al.*[4].



Criterios para la individualización del tratamiento en pacientes que no responden o se hacen dependientes a corticosteroides
PTI: trombocitopenia inmune primaria.
Modificado a partir de Neunert C, *et al.*[14].

Figura 3

8.3. Agonistas del receptor de la trombopoyetina

Los AR-TPO poseen un buen perfil de seguridad y eficacia en ancianos y son actualmente la principal opción terapéutica en segunda línea en estos pacientes[3]. Según algunos estudios, los resultados de estos fármacos en ancianos podrían ser ligeramente mejores que en pacientes más jóvenes[15].

Romiplostim, eltrombopag y avatrombopag son los 3 agentes trombopoyéticos autorizados para el tratamiento de la PTI. La elección de uno u otro debe ser individualizada según la preferencia del paciente, el potencial de interacción de los fármacos, las comidas y el cumplimiento terapéutico. Si no se consigue una respuesta, el cambio a otro agente suele ser útil. Entre el 10 y el 30% de los pacientes tratados mantiene una respuesta libre de tratamiento tras la discontinuación de los AR-TPO. Los principales efectos secundarios de estos son las complicaciones tromboembólicas y, en el caso de eltrombopag, el desarrollo de cataratas y elevación de transaminasas.

El incremento del riesgo de fenómenos vasculares se justifica parcialmente por las condiciones protrombóticas previas a su administración, que suelen ser significativamente más desfavorables[1–4,15].

8.4. Fostamatinib

Con tasas de respuesta de un 44% en pacientes muy tratados, estudios en fases tempranas de la enfermedad ofrecen tasas de respuesta superiores. Se administra por vía oral y su acción comienza a las 2 semanas. Sus principales efectos secundarios son diarrea e hipertensión, patología esta frecuente en los ancianos. Puede ser una buena alternativa en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, ya que la tasa de eventos tromboembólicos, del orden del 0,7%, es mucho menor que con los AR-TPO. No obstante, se necesitan más datos sobre seguridad y eficacia de este fármaco en ancianos[2,16].

8.5. Rituximab

Es uno de los tratamientos de segunda línea utilizados para la PTI, a pesar de no estar autorizado para esta indicación. Puede ser una buena opción en aquellos casos en los que fallen los AR-TPO o incluso antes de estos agentes si los pacientes prefieren una respuesta libre de tratamiento, al menos durante un tiempo, o tienen un alto riesgo de tromboembolismo. De todos modos, las remisiones a largo plazo son pocas y las toxicidades más altas. Como efectos secundarios se describen el aumento del riesgo de infección, hipogammaglobulinemia y neutropenia prolongada. Los pacientes que vayan a utilizar este tratamiento deben recibir la vacuna antineumocócica[1–3,8,11].

8.6. Otros medicamentos

Otros agentes inmunosupresores/inmunomoduladores, como el micofenolato de mofetilo, la ciclosporina, el danazol, la dapsona y la azatioprina, poseen un perfil de eficacia y seguridad bien conocido y podrían constituir una opción válida entre los pacientes de edad avanzada con enfermedad moderada. Estos agentes tienen tasas de respuesta variables, aunque se requiere

desde semanas (dapsona) a meses (micofenolato de mofetilo, danazol, azatioprina) de tratamiento antes de que se pueda observar el efecto[2–4].

8.6.1. Danazol

Es un esteroide sintético con propiedades androgénicas y actividad antiestrogénica. Con tasas de respuesta del 40 al 70% en la PTI, puede inducir la remisión en algunos pacientes, pero el efecto puede retrasarse hasta 6 meses. Puede ser más eficaz en la población de edad avanzada, especialmente en mujeres. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros fármacos para la PTI. Está contraindicado en pacientes con cáncer de próstata, por lo que los varones de edad avanzada deben someterse a pruebas de detección de este antes de iniciar el tratamiento, así como seguir controles regulares mientras dure. Los eventos adversos incluyen efectos secundarios androgénicos, toxicidad hepática y aumento del riesgo de tromboembolismo venoso[2,4].

8.6.2. Dapsona

Induce la respuesta en alrededor del 50% de los pacientes tratados y esta se produce en unas 3 semanas. Podría causar una erupción cutánea (dermatitis alérgica) que requeriría la interrupción del tratamiento. Los pacientes deben ser examinados para detectar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de iniciar la terapia, ya que dapsona podría inducir anemia hemolítica en estos pacientes. Además, debe establecerse vigilancia para detectar hemólisis, metahemoglobinemia y daño hepático durante el tratamiento[2,4].

8.6.3. Micofenolato de mofetilo

Es un inmunosupresor eficaz en la PTI, con tasas de respuesta de hasta el 75% y tiempo de respuesta de unos 2 meses. Puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros tratamientos, como los AR-TPO. Sus principales efectos secundarios son cefalea, síntomas gastrointestinales, infecciones cutáneas fúngicas y aumento del riesgo de cáncer[2].

8.6.4. Esplenectomía

Resulta menos eficaz en los ancianos y se asocia con un mayor número de complicaciones hemorrágicas e infecciosas, por lo que actualmente no se recomienda salvo en pacientes seleccionados refractarios a terapias médicas previas y tras haber sopesado cuidadosamente riesgos y beneficios[11]. En cualquier caso, conviene retrasarla durante al menos un año tras el diagnóstico de PTI y realizarla por vía laparoscópica[2-4].

8.6.5. Terapias en investigación

Existen posibles alternativas terapéuticas que se encuentran actualmente en ensayos clínicos. Entre ellas se encuentran: rilzabrutinib, efgartigimod, inhibidores del receptor FcRn, sarilumab[17]. De todos modos, aunque debe fomentarse la inclusión de pacientes de edad avanzada en los ensayos clínicos, las frecuentes comorbilidades hacen que estos pacientes sean elegibles en pocas ocasiones[2].

9. Puntos relevantes

1

La PTI es más frecuente en pacientes mayores de 60–70 años, que son, además, más complejos de manejar por sus comorbilidades, edad, tratamientos concomitantes y el mayor riesgo de hemorragia y de trombosis. En este sentido, es importante optimizar los factores personales de riesgo trombótico susceptibles de modificación.

2

Patologías como SMD y trombocitopenia inmune inducida por fármacos son más frecuentes en los ancianos, por lo que conviene ser más cuidadoso, si cabe, durante el estudio diagnóstico de PTI, que es un diagnóstico de exclusión.

3

La estrategia terapéutica puede diferir de la recomendada en las guías para pacientes más jóvenes, pues la edad puede influir en la eficacia y en las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Además, de cara a la decisión terapéutica, los síntomas hemorrágicos son generalmente más importantes que el recuento de plaquetas, especialmente en los pacientes muy pretratados, en los que se debe considerar un enfoque observacional.

4

Para los pacientes que necesiten un tratamiento antiagregante y/o anticoagulante crónico, el umbral de un recuento seguro de plaquetas debe ser $>30–50 \times 10^9$/L; estos tratamientos deben reiniciarse rápidamente cuando se alcance este nivel de plaquetas.

5

Los pacientes que presenten sangrado activo deben ser tratados inmediatamente con Ig i.v., transfusión de plaquetas y corticosteroides.

6

Los AR-TPO pueden inducir mayor riesgo de tromboembolismo en los ancianos, particularmente en aquellos con múltiples factores de riesgo trombótico, en los que se recomienda primero el uso de medicamentos menos trombogénicos como fostamatinib o rituximab, no olvidando que este último no tiene su uso aprobado para PTI.

10. Bibliografía

1. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V (coords.**). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2020. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf.
2. **Ghanima W.** Management of ITP in the elderly. En: University Expert on Immune Thrombocytopenia (ITP). 1st edition. Luzán y CEU San Pablo University; 2022.
3. **Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo Español de PTI (GEPTI).** Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombopenia. Med Clin (Barc). 2021 Aug 27;157(4):191–8. PMID: 34088525.
4. **Mahévas M, Michel M, Godeau B.** How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):844–56. PMID: 27062054.
5. **Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, et al.** Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. Blood. 2010 Sep 23;116(12):2127–33. PMID: 20530792.
6. **George JN, Aster RH.** Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:153-8. PMID: 20008194.
7. **Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, et al.** Drug-induced immune thrombocytopaenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. Eur J Clin Pharmacol. 2012 May;68(5):821–32. PMID: 22187020.
8. **Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al.** Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007 Jan 2;146(1):25–33. PMID: 17200219.
9. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
10. **Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al.**; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. J Thromb Haemost. 2018 Sep;16(9):1830–42. PMID: 29978544.
11. **Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F.** Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. Eur J Intern Med. 2018 Dec;58:70–6. PMID: 30274902.
12. **Cooper N, Ghanima W.** Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019 Sep 5;381(10):945–55. PMID: 31483965.

13. **Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al.** Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021 Feb 1;96(2):199–207. PMID: 33107998.
14. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.
15. **González-López TJ, Álvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuentes F, Jarque I, et al.** Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. Eur J Haematol. 2016 Sep;97(3):297–302. PMID: 26709028.
16. **Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al.**; FIT Clinical Trial Investigators. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020 Sep;190(6):933-8. PMID: 33439486.
17. **Mingot-Castellano ME.** New treatments for primary immune thrombocytopenia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2022 Jan 1;33(Suppl 1):S8-S11. PMID: 34654012.

Capítulo 11
Trombocitopenia inmune primaria en el embarazo

Autores

Laura Entrena Ureña
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada
Carlos Grande García
Clínica Universidad de Navarra, Madrid

1. Consideraciones generales

La trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas $<150 \times 10^9$/L, es la segunda alteración hematológica más común durante el embarazo, afectando a 1 de cada 10 mujeres. Recuentos $<100 \times 10^9$/L, de acuerdo con la definición del grupo de trabajo internacional, solamente se observan en el 1% de las embarazadas. Aunque la causa más frecuente es la trombocitopenia gestacional, entidad clínica benigna con descenso leve de plaquetas ($>70 \times 10^9$/L) y que suele presentarse a partir del segundo trimestre, la trombocitopenia puede deberse a condiciones patológicas que requieren un control más estricto y, en ocasiones, tratamiento. Las causas más relevantes por su prevalencia y por su manejo se exponen en la **Tabla 1**[1–5].

2. Diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el embarazo

El diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria (PTI) en el embarazo es también un diagnóstico de exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia. En la **Tabla 2** se detallan las pruebas diagnósticas recomendadas, siempre valorando los antecedentes y la presentación, y la **Figura 1** presenta un algoritmo de estudio partiendo del frotis de sangre periférica y enfocado según el trimestre y la clínica asociada[1–5].

3. Riesgos de la trombocitopenia inmune primaria en el embarazo para la gestante y el neonato

Las complicaciones graves para la embarazada y el neonato son poco frecuentes[6]. Se han comunicado complicaciones hemorrágicas moderadas o graves en el 21,5% de los casos de trombocitopenia grave y es necesario administrar tratamiento para elevar la cifra de plaquetas a entre el 31 y el 36% de las mujeres[7]. Se observa un incremento de las complicaciones hemorrágicas en cesáreas con cifras de plaquetas $<50 \times 10^9$/L, pero no en parto vaginal. El 22,6% de los recién nacidos presenta trombocitopenia neonatal, con recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9$/L, y en el 4% el recuento es $<20 \times 10^9$/L. Solo un 6,3% de los recién nacidos puede presentar clínica

hemorrágica y la hemorragia intracraneal (HIC) es excepcional. La mortalidad estimada en los recién nacidos es <1%[7]. De manera similar, los datos de un registro retrospectivo en España muestran un 16% de sangrados graves en las pacientes en el momento del parto y un 20% de trombocitopenia en los recién nacidos[8]. En una serie prospectiva recientemente publicada, el riesgo de sangrado grave en pacientes con PTI no aumentó significativamente durante el embarazo y el riesgo de trombocitopenia autoinmune neonatal se asoció con la historia previa y con la gravedad de la PTI materna durante el embarazo[9].

Causas e incidencia relativa de trombocitopenia en el embarazo **Tabla 1**

Causas específicas del embarazo
Trombocitopenia aislada
Trombocitopenia gestacional, 70–80%
Trombocitopenia asociada a trastornos sistémicos
Preeclampsia, 15–20% Síndrome HELLP, < 1% Hígado graso agudo del embarazo, < 1% Síndrome HELLP, < 1%
Causas no específicas del embarazo
Trombocitopenia aislada
PTI, 1–4% Trombocitopenia inducida por fármacos, < 1% EvW de tipo IIB, < 1% Congénita, < 1%
Trombocitopenia asociada a trastornos sistémicos
Coagulación intravascular diseminada, < 1% Microangiopatías trombóticas (PTT/SHU), < 1% Lupus eritematoso sistémico, < 1% Síndrome antifosfolípido, < 1% Infecciones virales, < 1% Trastornos de la médula ósea, < 1% Déficit nutricional, < 1% Hiperesplenismo, < 1%

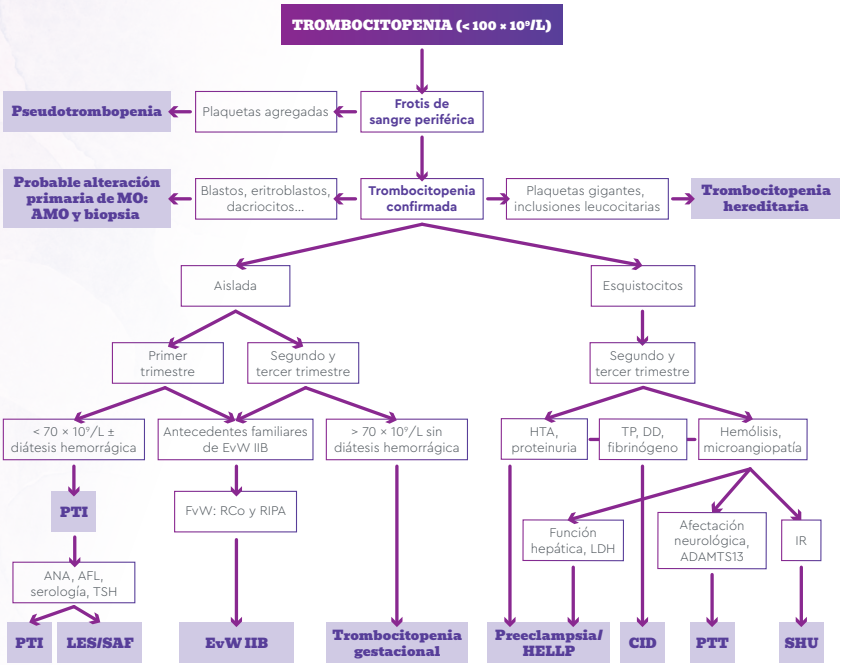
EvW: enfermedad de von Willebrand; PTI: trombocitopenia inmune primaria; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

Evaluación de mujeres embarazadas con trombocitopenia aislada	Tabla 2
Determinaciones que hay que llevar a cabo en mujeres embarazadas con trombocitopenia aislada	
Historia del paciente	
Historia familiar	
Examen físico	
Hemograma completo y recuento de reticulocitos	
Frotis de sangre periférica	
Pruebas de función renal y hepática	
Estudio de coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno, dímero D)	
Inmunoglobulinas	
Test de Coombs directo	
Determinación de VIH, VHC, VHB	
Determinación de ANA, AFL	
Pruebas de función tiroidea	
Control de TA y proteínas en orina (segundo y tercer trimestre)	
Estudio de EvW de tipo IIB	

AFL: anticuerpos antifosfolípido; ANA: anticuerpos antinucleares; EvW: enfermedad de von Willebrand; TA: tensión arterial; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

4. Tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en el embarazo

Sigue habiendo pocos estudios prospectivos, por lo que la mayoría de las recomendaciones se basan en la experiencia y el consenso de expertos. El manejo debe realizarse en un centro con experiencia clínica, con estrecha colaboración entre el obstetra, el hematólogo, el anestesista y el neonatólogo. El abordaje cambia a medida que avanza la gestación. Por la dinámica gestacional de redistribución, consumo y cambio del patrón hormonal, existe una mayor tendencia a la disminución de las plaquetas en el segundo y el tercer trimestre. Se recomienda una monitorización estrecha al menos una vez al mes hasta la semana 36 y después



Algoritmo de estudio de la trombocitopenia en el embarazo
AFL: anticuerpos antifosfolípido; AMO: aspirado de médula ósea; ANA: anticuerpos antinucleares; CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; EvW: enfermedad de von Willebrand; FvW: factor de von Willebrand; HTA: hipertensión arterial; IR: insuficiencia renal; LDH: lactato deshidrogenasa; LES: lupus eritematoso sistémico; MO: médula ósea; PTI: trombocitopenia inmune primaria; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; RCo: cofactor de la ristocetina; RIPA: agregación plaquetaria inducida por ristocetina; SAF: síndrome antifosfolípido; SHU: síndrome hemolítico urémico; TP: tiempo de protrombina; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Figura 1

quincenal o semanal hasta el parto. La trombocitopenia podría empeorar después del parto, especialmente en las pacientes previamente esplenectomizadas.

Durante casi toda la gestación, un recuento plaquetario de $20–30 \times 10^9$/L se considera seguro. En el tercer trimestre, con vistas al parto, es deseable un recuento $\geq 50 \times 10^9$/L. Durante los trimestres primero y segundo, se recomienda iniciar tratamiento en los siguientes casos: en mujeres asintomáticas cuando las plaquetas sean $< 20 \times 10^9$/L, cuando exista diátesis hemorrágica y cuando se requieran niveles superiores para efectuar con seguridad procedimientos invasivos. En líneas generales, se acepta que recuentos $> 50 \times 10^9$/L son suficientes en los partos vaginales, mientras que para cesárea o anestesia epidural serían recomendables recuentos $> 80 \times 10^9$/L[1].

5. Opciones terapéuticas

5.1. Corticosteroides

Constituyen la primera opción de tratamiento. Se recomienda una dosis baja de prednisona de 10 a 20 mg al día, la dosis mínima necesaria para conseguir una cifra de plaquetas de $20–30 \times 10^9$/L y tratar de evitar el empeoramiento de problemas frecuentes en el embarazo como hiperglucemia, hipertensión o retención de líquidos[10]. Debe evitarse el uso de dexametasona, por sus efectos sobre el feto como oligohidramnios. En algunos estudios se ha observado asociación entre la utilización de corticosteroides en el primer trimestre con alteraciones fetales, como hendiduras orofaciales.

5.2. Inmunoglobulinas intravenosas

Si los glucocorticoides son ineficaces, producen efectos adversos significativos o si se requiere un incremento rápido de la cifra de plaquetas, especialmente en la preparación al parto, debe considerarse la administración intravenosa de inmunoglobulinas (Ig i.v.).

5.3. Rituximab

El tratamiento con rituximab no parece ser teratógeno, pero se ha asociado con depleción linfoide B en los neonatos expuestos en el útero y hace

necesario el retraso del inicio de las vacunaciones[11]. Su uso debe restringirse a casos muy graves, conociendo que puede asociarse a infecciones e inmunosupresión neonatal.

5.4. Agonistas del receptor de la trombopoyetina

Según se puede ver en publicaciones recientes, su uso se está consolidando. No obstante, no existe información sobre avatrombopag y esta es limitada sobre eltrombopag. Sí existe más información sobre la seguridad de romiplostim. En 3 estudios retrospectivos, los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) parecen seguros. En un estudio se utilizó trombopoyetina recombinante (rhTPO, disponible en China) en 33 gestaciones en 31 gestantes con PTI que no habían respondido o habían recaído tras un tratamiento inicial con prednisona. El 70% respondió sin toxicidad relevante. Los recién nacidos fueron seguidos durante un año y no se objetivaron efectos adversos del tratamiento[12]. En un estudio retrospectivo de 13 gestaciones en 12 mujeres, se utilizó tanto eltrombopag como romiplostim y ambos agentes fueron eficaces y aparentemente seguros[13]. Por otra parte, un informe de vigilancia del uso de romiplostim en 186 mujeres con PTI que recibieron este agente trombopoyético en algún momento durante el embarazo no describió problemas especiales entre las madres, los fetos o los recién nacidos expuestos(14).

No se conoce si el paso de la barrera placentaria de los AR-TPO aumenta el recuento plaquetario en el feto. La indicación de estos fármacos debe realizarse con precaución, preferiblemente en el tercer trimestre o a partir de la semana 20 de gestación, cuando el beneficio en la madre es mayor que el potencial riesgo en el feto. Como se ha adelantado, romiplostim es el AR-TPO que dispone de más datos de seguridad en la gestación.

5.5. Otros tratamientos

Fostamatinib también puede resultar teratogénico y se debe evitar durante la gestación y la lactancia. Otros agentes citotóxicos e inmunosupresores, como el danazol, el micofenolato de mofetilo y los alcaloides de la vinca, son potencialmente teratógenos y no deben usarse en el embarazo.

Azatioprina y ciclosporina son posibles excepciones, ya que se han utilizado con seguridad en algunas mujeres embarazadas sometidas a trasplante renal y en pacientes con lupus y colitis ulcerosa. Sin embargo, estos agentes solamente deben indicarse en casos graves y preferiblemente en el tercer trimestre del embarazo.

Si se requiriera esplenectomía, se recomienda que se realice en el segundo trimestre porque el riesgo para el feto es menor y el tamaño del útero es menos limitante. La experiencia se limita a casos aislados.

6. Preparación y atención en el parto. Manejo del neonato

Para el parto vaginal se considera seguro un recuento plaquetario $\geq 30–50 \times 10^9$/L, para la cesárea $\geq 50 \times 10^9$/L y para la anestesia epidural $\geq 70 \times 10^9$/L. No existen datos que demuestren que la cesárea sea más segura para el feto que el parto vaginal no complicado (habitualmente más seguro para la madre). Por tanto, la indicación de la cesárea debe basarse únicamente en criterios obstétricos. En la mayoría de los estudios disponibles no se ha observado correlación entre los recuentos plaquetarios o la clínica hemorrágica de la madre y el desarrollo de trombocitopenia neonatal.

Ante la imposibilidad de predecir la trombocitopenia en el recién nacido, deben evitarse procedimientos invasivos, tales como la obtención de muestras de sangre del cuero cabelludo del feto durante el parto o del cordón umbilical mediante cordocentesis, que incrementa el riesgo de HIC y conlleva una mortalidad del 1 al 2%. Deben evitarse también los partos instrumentados con ventosa y fórceps. Los mayores descensos en la cifra de plaquetas en el niño se observan a las 48 horas de vida y tienden a estabilizarse a los 7 días. Se recomienda un recuento de plaquetas de una muestra de cordón posnatal y, si este fuera $< 100 \times 10^9$/L, debería repetirse diariamente. El riesgo de HIC en recién nacidos con recuentos $< 30 \times 10^9$/L se estima en <1%, pero, dadas las implicaciones significativas de tal evento, se deben administrar Ig i.v. para aumentar las cifras de plaquetas. Si el recuento es $< 50 \times 10^9$/L hay que realizar una ecografía craneal y, en caso de hemorragia, administrar Ig i.v., con el objetivo de alcanzar

cifras >100 × 10^9/L. El uso de corticosteroides no ha demostrado utilidad y se ha empleado a dosis bajas.

Las mujeres esplenectomizadas y, especialmente, las madres con recién nacidos trombocitopénicos previos tienen una gran probabilidad de tener un recién nacido trombocitopénico. Aunque en principio no se contraindica la lactancia materna, se debe aconsejar abandonar esta práctica si persistiera la trombocitopenia en el recién nacido.

7. Tratamientos de soporte

El ácido tranexámico no parece inducir efectos teratogénicos. Podría utilizarse, preferiblemente en el segundo o el tercer trimestre, y después del parto para reducir la pérdida de sangre y limitar las transfusiones. El riesgo de trombosis posparto parece ser muy bajo. Asimismo, conviene no olvidar indicar suplementos de hierro oral y evitar fármacos con acción antiplaquetaria.

8. Asesoramiento para mujeres con trombocitopenia inmune primaria o que desarrollan trombocitopenia inmune primaria en el embarazo

La PTI casi nunca es una contraindicación para el embarazo. Idealmente, el tratamiento de mujeres con PTI que deseen quedar embarazadas debe ser realizado conjuntamente por un obstetra con experiencia en embarazos de alto riesgo y un hematólogo con experiencia en PTI. Las complicaciones hemorrágicas graves antes y después del parto son extremadamente raras. El riesgo de trombocitopenia fetal existe incluso en madres con PTI que respondieron a la esplenectomía. No existe una correlación entre el recuento plaquetario de la madre y el del recién nacido. El único dato realmente predictivo de trombocitopenia en el neonato es una historia previa de otro hijo con plaquetas bajas tras el nacimiento; por tanto, las mujeres que previamente han dado a luz a un niño con trombocitopenia deben ser informadas acerca de la alta probabilidad que existe de que este hecho se repita en futuros embarazos.

9. Puntos relevantes

1

La trombocitopenia es la segunda alteración hematológica más frecuente en el embarazo, afectando a 1 de cada 10 mujeres durante la gestación. La causa más frecuente es la trombocitopenia gestacional, entidad benigna con recuentos > 70–80 × 10^9/L.

2

El diagnóstico de PTI en el embarazo es también un diagnóstico de exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia, con una evaluación básica similar a la de las pacientes no embarazadas y pruebas específicas y de gran utilidad en el embarazo para establecer el diagnóstico diferencial, como control de la tensión arterial y proteínas en la orina, estudio de hemostasia, anticuerpos antifosfolípido y anticuerpos antinucleares.

3

La PTI supone una contraindicación para el embarazo solo excepcionalmente. Las complicaciones graves para la embarazada son poco frecuentes. La incidencia de trombocitopenia neonatal y las complicaciones hemorrágicas son bajas y no se correlacionan con los recuentos plaquetarios maternos.

4

Las mujeres con recuentos plaquetarios > 20–30 × 10^9/L no requieren tratamiento de forma sistemática.

5

La primera línea de tratamiento son los corticosteroides y las Ig i.v. Se recomienda una dosis inicial de prednisona de 10 a 20 mg/día y mantener la dosis mínima eficaz posible. Conviene utilizar las Ig i.v. si hay efectos secundarios, hemorragia grave o si se requiere una elevación rápida de plaquetas, especialmente con vistas al parto.

6

Los AR-TPO podrían ser utilizados con precaución, preferiblemente en el tercer trimestre. Rituximab debe utilizarse de forma excepcional, pues puede producir depleción linfoide B en el feto. La azatioprina y la ciclosporina podrían usarse sin riesgo de teratogenicidad. Otros inmunosupresores como micofenolato de mofetilo o fostamatinib están contraindicados.

7

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

8

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

9

Tras el parto se recomienda realizar un recuento plaquetario en el neonato en muestra de cordón posnatal. Si el recuento en el neonato es $< 100 \times 10^9$/L, debe repetirse diariamente. Si es $< 50 \times 10^9$/L hay que realizar una ecografía craneal y, en caso de hemorragia, administrar Ig i.v., con el objetivo de alcanzar recuentos $> 100 \times 10^9$/L. En los neonatos con clínica hemorrágica o recuentos $< 30 \times 10^9$/L, la administración de una única dosis de Ig i.v. induce una respuesta rápida.

10

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

11

Las mujeres que ya han dado a luz a un niño con trombocitopenia deben ser asesoradas acerca de la alta probabilidad de que este hecho se repita en futuros embarazos.

10. Bibliografía

1. **Pishko AM, Levine LD, Cines DB.** Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. Blood Rev. 2020 Mar;40:100638. PMID: 31757523.
2. **Gernsheimer T, James AH, Stasi R.** How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2013 Jan 3;121(1):38–47. PMID: 23149846.
3. **McCrae KR.** Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:397–402. PMID: 21239825.
4. **Eslick R, McLintock C.** Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. Platelets. 2020;31(3):300–6. PMID: 31296105.
5. **Fogerty AE.** Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. Transfus Med Rev. 2018 Oct;32(4):225–9. PMID: 30177431.
6. **González-Porras JR, Palomino D, Vaquero-Roncero LM, Bastida JM.** Bleeding Complications Associated with Pregnancy with Primary Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. TH Open. 2022 Aug 29;6(3):e230-e237. PMID: 36046200.
7. **Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG.** A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2003 Dec 15;102(13):4306–11. PMID: 12947011.
8. **González-López TJ, Olivera O, Jarque I, Sánchez González B, Bernat S, Bolaños E, et al.** Effect of Pregnancy on the Course of ITP Pregnant Women and their Offspring. Results of a Spanish Case-Series of 230 Primary ITP Pregnancies. ISTH Congress; 2017.
9. **Guillet S, Loustau V, Boutin E, Zarour A, Comont T, Souchaud-Debouverie O, et al.** Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study. Blood. 2023 Jan 5;141(1):11–21. PMID: 36054922.
10. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
11. **Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P.** Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood. 2011 Feb 3;117(5):1499–506. PMID: 21098742.
12. **Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R, et al.** A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2017 Aug 31;130(9):1097–103. PMID: 28630121.
13. **Michel M, Ruggeri M, González-López TJ, Alkindi S, Cheze S, Ghanima W, et al.** Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. Blood. 2020 Dec 24;136(26):3056–61. PMID: 32814348.
14. **Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, Michel M, Vander Haar E, Wang K, et al.** Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2023 Jan;98(1):31–40. PMID: 36156812.

Capítulo 12

Situaciones especiales: trombosis, anticoagulación y antiagregación

Autores

Violeta Martínez Robles

Complejo Asistencial Universitario de León

José Antonio Páramo Fernández

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

1. Trombosis en trombocitopenia inmune primaria

Aunque el primer objetivo en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) es que los pacientes no sangren, en los últimos 20 años son varios los estudios que describen un riesgo aumentado, hasta el doble, de padecer eventos trombóticos tanto arteriales como venosos, incluso en pacientes con una trombocitopenia muy marcada[1–4]. La trombogenicidad en la PTI es multifactorial, con factores asociados específicamente con la naturaleza de la enfermedad y otros estrechamente relacionados con los factores de riesgo propios de cada paciente, así como de los tratamientos empleados **(Tabla 1)**[5].

Factores de riesgo del desarrollo de trombosis en la trombocitopenia inmune primaria (PTI)		**Tabla 1**
Relacionados con la PTI	**Relacionados con el paciente**	**Relacionados con el tratamiento**
Plaquetas inmaduras Micropartículas Citocinas proinflamatorias Megacariocitos circulantes AAF	**Trombosis venosa** • ETV previa • Cáncer • Inmovilización • Obesidad • Cirugía **Trombosis arterial** • HTA • DM • Tabaquismo • Edad • Dislipemia	Esplenectomía Corticosteroides Ig i.v. AR-TPO

AAF: anticuerpos antifosfolípido; AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; DM: diabetes mellitus; ETV: enfermedad tromboembólica previa; HTA: hipertensión arterial; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas.

1.1. Trombosis en pacientes con trombocitopenia inmune primaria no tratada

La tendencia procoagulante de estos pacientes es secundaria a una mayor generación de trombina, debido a la presencia en el torrente sanguíneo de dos estructuras a concentraciones anormalmente altas: por un lado micropartículas, que son pequeñas microvesículas que contienen restos de superficie de membrana de plaquetas y células destruidas, y exponen

fosfatidilserina y factor tisular (FT); por otro lado, trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* –NET–). En la sangre de estos pacientes también se observa un incremento de la resistencia a la proteína C activada (PCA) y se detectan mayores niveles de P-selectina y de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* –PAI-1–). Por otra parte, se ha postulado que el incremento de la fracción de plaquetas inmaduras (*immature platelet fraction* –IPF–), al ser jóvenes e hiperreactivas, también podría contribuir al desarrollo de trombosis[6–8]. Además, se ha generado recientemente la hipótesis de los megacariocitos, a raíz de hallazgos *post mortem* de microtrombos en los pulmones, los riñones y el corazón en muchos pacientes fallecidos por COVID-19, detectándose megacariocitos circulantes funcionantes extramedulares en lugares de inflamación.

Dada la íntima relación entre inflamación y trombosis, y el estímulo de producción plaquetaria en la PTI, este hecho podría tener relevancia en esta patología. La interrelación entre inflamación y trombosis es también destacable, dado que la inflamación regula al alza la expresión de factor de von Willebrand (FvW) y la liberación de multímeros de muy alto peso molecular, sin acompañarse del supuesto descenso en la metaloproteasa ADAMTS13[6,7]. Finalmente, la presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina o anti-β2-glicoproteína-I, que se observa en un porcentaje no desdeñable de estos pacientes, también podría contribuir sustancialmente al estado de hipercoagulabilidad[3,6].

1.2. Riesgo trombótico de los tratamientos de la trombocitopenia inmune primaria

Casi todos los tratamientos empleados en PTI pueden aumentar el riesgo trombótico[9,10]. El riesgo trombótico es mayor en los pacientes mayores y en aquellos con síndrome antifosfolípido (SAF)[11], así como en los que la cifra de plaquetas sube rápidamente tras la administración de un tratamiento. Hay que tener también muy en cuenta si el paciente padece una neoplasia activa, así como cuáles han sido los tratamientos que ha recibido en relación con esta condición. En cualquier caso, los pacientes deben ser informados sobre el riesgo trombótico, ya que, contrariamente a las creencias de muchos de ellos, una cifra de plaquetas baja no previene la trombosis.

1.2.1. Esplenectomía

Puede favorecer la trombosis a escala local, afectando al sistema venoso portal, o sistémica. Numerosos estudios muestran que los pacientes sometidos a este procedimiento pueden llegar a duplicar su riesgo trombótico, que puede reducirse con tromboprofilaxis postoperatoria.

1.2.2. Inmunoglobulinas intravenosas

La trombosis, aunque raramente (<1%), es un efecto secundario descrito en asociación con la administración de inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.). Las complicaciones arteriales normalmente acontecen durante las 24 horas posteriores al curso del tratamiento y están relacionadas con la edad avanzada y la aterosclerosis; las trombosis venosas ocurren más tarde, sobre todo en aquellos pacientes con otros factores de riesgo.

1.2.3. Corticosteroides

Se ha demostrado que, al menos *in vitro*, aumentan la expresión de FT, la adhesión celular mediante el FvW, reducen la trombomodulina, el PAI-1 y la fibrinólisis, y elevan los niveles de factor VIII (FVIII).

1.2.4. Agonistas del receptor de la trombopoyetina

Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) incrementan la producción de plaquetas más jóvenes y potencialmente más activas. Las plaquetas de estos pacientes presentan también más signos de apoptosis, con mayor exposición de fosfatidilserina y mayor superficie de unión al complejo protrombinasa[8]. No existe, por el momento, ningún estudio prospectivo que haya comparado el riesgo de trombosis entre los AR-TPO actualmente disponibles y en una reciente revisión exhaustiva acerca de la experiencia con romiplostim, eltrombopag y avatrombopag, no se ha podido llegar a ninguna conclusión acerca de una jerarquía en la inducción de trombogenicidad[1].

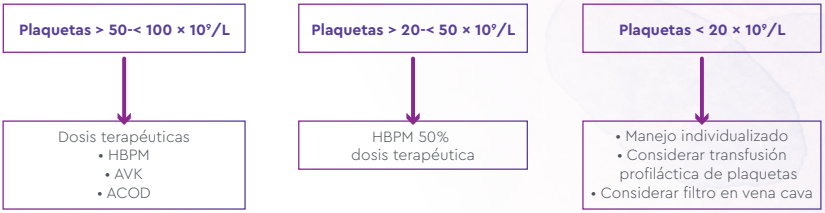
Fostamatinib, a diferencia de lo señalado en las guías del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI) de 2021, se considera ahora como una opción de tratamiento también útil en la primera estrategia de tratamiento en segunda línea y, además, especialmente indicada cuando el paciente presenta una trombosis, arterial o venosa, y/o antecedentes de fenómenos tromboembólicos moderados o graves, ya que se ha descrito una incidencia de solamente el 0,7% de estos en sus ensayos clínicos. No obstante, se precisan más estudios que confirmen esta incidencia y/o lo comparen con AR-TPO.

2. Tratamiento anticoagulante en trombocitopenia inmune primaria

La anticoagulación en pacientes con trombocitopenia supone un reto para el clínico, que debe considerar la administración de un tratamiento necesario que, sin embargo, en ocasiones podría acarrear un riesgo relevante. De este modo, la decisión de administrar o suspender la anticoagulación depende de un análisis individualizado del riesgo trombótico y hemorrágico. Se deberá considerar el contexto clínico, la presencia de factores de riesgo adicionales, como edad avanzada, insuficiencia renal, alteración hemostática, riesgo de caídas, etc., y las potenciales consecuencias de la hemorragia o la trombosis. Además, se deben tener en cuenta dos principios para decidir la anticoagulación en estos pacientes:

- La trombocitopenia incrementa el riesgo hemorrágico, pero no protege necesariamente contra la trombosis.
- En general, las complicaciones trombóticas son más peligrosas que las complicaciones hemorrágicas.

Si bien no existen estudios clínicos específicos que evalúen la eficacia y la seguridad del tratamiento antitrombótico en pacientes con PTI, se acepta universalmente la anticoagulación a dosis plenas con recuentos $> 50 \times 10^9$/L. El riesgo hemorrágico se incrementa con recuentos $< 50 \times 10^9$/L y, en este caso, las opciones incluyen suspender la anticoagulación, reducir la dosis de anticoagulantes o la colocación de un filtro en la vena cava si existiera contraindicación absoluta para la anticoagulación. Se puede considerar la transfusión profiláctica de plaquetas cuando los recuentos sean $< 10 \times 10^9$/L y se precise la anticoagulación **(Figura 1)**[9,10,12].



Manejo de la terapia anticoagulante en pacientes con trombosis y trombocitopenia
Se debe valorar siempre el riesgo hemorrágico independientemente del recuento plaquetario. Se considera que existe riesgo alto si se satisface al menos una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, hemorragia mayor reciente, alteración de la coagulación o función plaquetaria, insuficiencia hepática o renal, riesgo elevado de caídas. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Figura 1

En estudios retrospectivos, tanto la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como los antagonistas de la vitamina K (AVK) han mostrado perfiles de seguridad y eficacia aceptables en pacientes con recuentos plaquetarios en torno a 50×10^9/L. Por otra parte, en general se ha observado una tendencia a mejores perfiles de seguridad asociados al uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en comparación con los AVK, siendo equiparable la eficacia de ambos grupos[12,13].

Las guías de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y un consenso de expertos han establecido recomendaciones para el manejo de la trombosis y la trombocitopenia en pacientes con cáncer, que pueden ser de utilidad clínica práctica[14,15]:

- Se recomienda anticoagulación a dosis plenas en pacientes con recuentos $> 50 \times 10^9$/L. El tratamiento de elección en estos casos es la HBPM. En pacientes con trombocitopenia grave y alto riesgo trombótico, se sugieren dosis terapéuticas de HBPM con soporte de transfusión de plaquetas para conseguir recuentos de $40–50 \times 10^9$/L.
- Se recomienda reducir un 50% la dosis de HBPM o emplear dosis profilácticas con recuentos entre 20 y 50×10^9/L.
- Se sugiere discontinuar temporalmente la anticoagulación con recuentos $< 20 \times 10^9$/L.

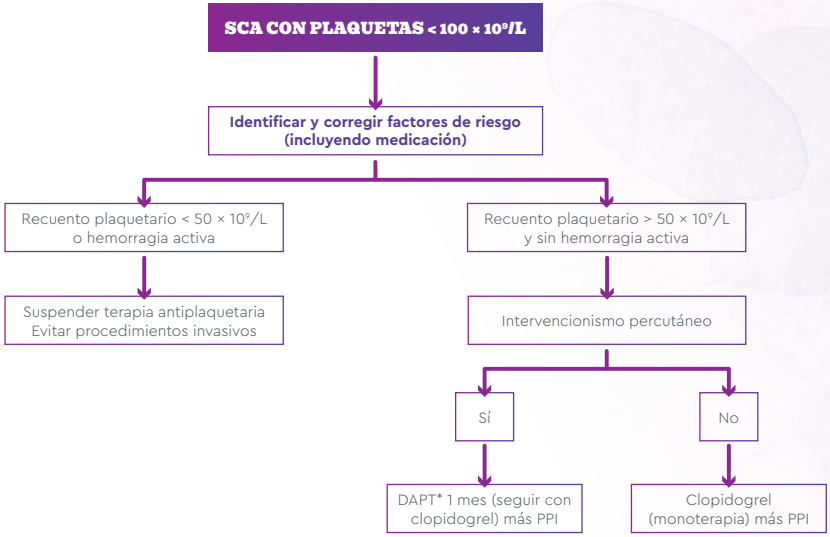
En caso de trombosis durante el tratamiento con AR-TPO, estos pueden mantenerse durante el tratamiento anticoagulante si la situación de la PTI lo justificara. Por otro lado, la duración del tratamiento antitrombótico también deber ser una decisión individualizada, que dependerá del tipo de trombosis y el riesgo de recurrencia. Si la PTI está controlada y el riesgo hemorrágico es bajo, sería posible plantear un tratamiento antitrombótico indefinido si el paciente lo precisara[10,12].

3. Tratamiento antiagregante plaquetario en trombocitopenia inmune primaria

No existen guías clínicas ni recomendaciones que orienten de manera clara esta terapia con arreglo a determinados umbrales plaquetarios, estando los pacientes infrarrepresentados en los estudios clínicos con antiagregantes. En todo caso, hay que señalar que la presencia de trombocitopenia predice un pronóstico adverso en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA). La Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares propuso la administración de ácido acetilsalicílico con recuentos $>10\times10^9$/L en pacientes con SCA e intervencionismo coronario percutáneo (ICP), reservando la doble antiagregación plaquetaria (*dual antiplatelet therapy* –DAPT–) para recuentos $>30\times10^9$/L y empleando de forma sistemática inhibidores de la bomba de protones[16]. Se ha sugerido el empleo de transfusiones de plaquetas en pacientes con recuentos $<20\times10^9$/L en pacientes con SCA que requieren DAPT tras *stent* intracoronario.

La **Figura 2** muestra un algoritmo para el tratamiento antiagregante de pacientes con SCA y trombocitopenia. En pacientes con trombocitopenia significativa, entre las estrategias para minimizar el riesgo hemorrágico de los fármacos antiplaquetarios se incluye evitar antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, emplear inhibidores de la bomba de protones, utilizar dosis bajas de ácido acetilsalicílico, evitar la triple terapia antitrombótica de forma prolongada y restringir la doble terapia antiplaquetaria a un mes post-*stent*[16].

En resumen, la trombocitopenia no reduce el riesgo de recurrencia trombótica, pero la anticoagulación y la antiagregación incrementan el riesgo hemorrágico. Como recomendación general, se deberá evaluar siempre



Manejo de la terapia antiplaquetaria en pacientes con trombocitopenia
* Con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.
DAPT: *dual antiplatelet therapy*; PPI: inhibidor de la bomba de protones (*proton pump inhibitor*); SCA: síndrome coronario agudo.

Figura 2

la indicación de la terapia antitrombótica, formular un plan terapéutico específico para cada paciente y considerar dosis plenas una vez que se recupere la cifra de plaquetas y persista la indicación terapéutica.

4. Puntos relevantes

1

Existe un riesgo trombótico aumentado en pacientes con PTI. La trombocitopenia no reduce el riesgo de trombosis.

2

La fisiopatología de la trombosis es multifactorial. Juegan un papel causal factores como la activación plaquetaria, la generación de micropartículas, la inflamación, la generación de trombina o la formación de NET.

3

La decisión sobre la terapia anticoagulante en pacientes con PTI y trombosis debe ser individualizada y ajustada a la cifra de plaquetas.

4

Los ACOD poseen un perfil de seguridad superior al de los anticoagulantes AVK, sin que ello vaya en detrimento de su eficacia.

5

La trombocitopenia predice un pronóstico adverso en los pacientes con SCA. La decisión de antiagregar y la intensidad de la antiagregación deben adoptarse con arreglo a umbrales plaquetarios, que al menos en el ámbito de la patología cardiovascular están bien definidos.

5. Bibliografía

1. **Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J.** Thrombosis in immune thrombocytopenia – current status and future perspectives. Br J Haematol. 2021 Sep;194(5):822-34. PMID: 33822358.
2. **Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al.** Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica. 2010 Jul;95(7):1167–75. PMID: 20145266.
3. **Rodeghiero F.** ITP and thrombosis: an intriguing association. Blood Adv. 2017 Nov 14;1(24):2280. PMID: 29296876.
4. **Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AØ, Nørgaard M, Zhao S, Sørensen HT.** Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Br J Haematol. 2011 Feb;152(3):360–2. PMID: 20955411.
5. **Le Guenno G, Guieze R, Audia S, Khellaf M, Michel M, Bonnotte B, et al.** Characteristics, risk factors and management of venous thromboembolism in immune thrombocytopenia: a retrospective multicentre study. Intern Med J. 2019 Sep;49(9):1154–62. PMID: 30816621.
6. **Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, Jiménez-Yuste V, Martín-Salces M, Arias-Salgado EG, Rivas Pollmar MI, et al.** Procoagulant profile in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2016 Dec;175(5):925–34. PMID: 27766635.
7. **Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De Los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al.** Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? Platelets. 2020 Oct 2;31(7):906–12. PMID: 31762368.
8. **Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Teresa Álvarez Román M, Martín Salces M, Rivas Pollmar MI, et al.** Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. Thromb Haemost. 2019 Apr;119(4):645-59. PMID: 30743272.
9. **Capítulo 11.** Situaciones especiales. En: Lozano ML, Sanz MA, Vicente V (coords.). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2020. pp. 105–12. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf.

10. **Mingot-Castellano ME, Román MTÁ, Fernández Fuertes LF, González-López TJ, Guinea de Castro JM, Jarque I, et al.** Management of Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Clinical Practice: A Consensus Approach of the Spanish ITP Expert Group. Adv Hematol. 2019 Aug 22;2019:4621416. PMID: 31534457.
11. **Tomasello R, Giordano G, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A, Napolitano M.** Immune Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome: Is It Primary or Secondary? Biomedicines. 2021 Sep 6;9(9):1170. PMID: 34572358.
12. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.
13. **Wang CL, Wu VC, Lee CH, Kuo CF, Chen YL, Chu PH, et al.** Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis. 2019 May;47(4):512–9. PMID: 30565148.
14. **Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, Carrier M.** Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018 Jun;16(6):1246–9. PMID: 29737593.
15. **Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al.** Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. Blood Transfus. 2019 May;17(3):171–80. PMID: 30418130.
16. **McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL.** The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. Eur Heart J. 2017 Dec 14;38(47):3488–92. PMID: 29020292.

Capítulo 13
Otras trombocitopenias inmunes

Autores

Luis Fernando Fernández Fuertes
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria
Reyes Jiménez Bárcenas
Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga

1. Consideraciones generales

El concepto de trombocitopenia inmune secundaria incluye todas las formas de trombocitopenia de mecanismo inmunológico, exceptuando lógicamente la forma primaria (PTI). La trombocitopenia inmune secundaria puede deberse a inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales agudas o crónicas, fármacos o neoplasias. Con respecto al global de las trombocitopenias inmunes, la frecuencia de trombocitopenia inmune secundaria se estima entre el 8,7 y el 20%[1,2]. Comparada con la PTI, la edad de aparición es mayor, no existe el predominio en mujeres y las tasas de sangrado al diagnóstico son similares[3].

En la patogenia de la trombocitopenia inmune se implican la inmunidad celular y la humoral, con un mecanismo fisiopatológico complejo donde la tolerancia a los antígenos propios fracasa y aparece la autoinmunidad con linfocitos autorreactivos.

Los fallos de tolerancia a lo propio se pueden dar a varios niveles en la vía inmune, centrales o periféricos, e implicar tanto linfocitos T como B **(Tabla 1)**[4]. Dependiendo del sitio donde se localice el defecto, la trombocitopenia inmune aparecerá por un mecanismo central, de diferenciación o periférica **(Tabla 2)**[1,5]. En general, cuanto más central sea el defecto, más líneas celulares estarán afectadas (anemia hemolítica autoinmune, neutropenia inmune) y peor será la respuesta terapéutica.

Mecanismos involucrados en la tolerancia a lo propio **Tabla 1**

Mecanismos de tolerancia a lo propio
Rotura de la deleción clonal.
Activación de linfocitos B1.
Rotura de la anergia clonal: • Aporte de la segunda señal. • Activación de "abortos clonales".
Alteración de la presentación antigénica: • Reacción cruzada. • Autopresentación antigénica. • Rotura de santuarios.
Alteración de la red idiotipo-antiidiotipo.

Frecuencia de los distintos tipos de trombocitopenias inmunes secundarias	Tabla 2
Tipos de trombocitopenias inmunes secundarias	
Etiología	**Frecuencia (%)**
Defecto de tolerancia inmune central:	
• ALPS. • LES. • SAF primario. • Síndrome de Evans.	1 5 2 2
Defecto de tolerancia en la diferenciación:	
• IDCV. • Síndromes linfoproliferativos/LLC. • Trombocitopenia inmune postrasplante.	1 2 1
Defecto de tolerancia periférica:	
• Viriasis: – Infecciones sistémicas, CMV, VZV. – VIH. – VHC. – SARS-CoV-2. – Posvacunal. – Trombocitopenia inmune aguda infantil. • *Helicobacter pylori*. • Fármacos.	 2 1 2 < 1 1 – 1 –

ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; CMV: citomegalovirus; IDCV: inmunodeficiencia común variable; LES: lupus eritematoso sistémico; LLC: leucemia linfocítica crónica; SAF: síndrome antifosfolípido; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VZV: virus varicela-zóster.
Modificada a partir de Cines DB, *et al.*[1].

2. Trombocitopenias inmunes por defecto de tolerancia inmune central

Se deben a alteraciones en la tolerancia de los linfocitos de la médula ósea, antes de su diferenciación específica. Incluyen las alteraciones en la deleción clonal y la anergia clonal. A menudo existen otras líneas hematopoyéticas afectadas y la respuesta al tratamiento suele ser más pobre.

2.1. Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (*autoimmune lymphoproliferative syndrome* –ALPS–) es un trastorno hereditario del sistema inmune debido a un fallo en la apoptosis de linfocitos B y T dependiente de *FAS*, con trastorno de la homeostasis linfocitaria[6,7]. Se caracteriza por una autoinmunidad por linfoproliferación crónica (> 6 meses) no maligna, adenopatías y esplenomegalia, dirigida principalmente frente a las células sanguíneas (anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia autoinmune) y un mayor riesgo de linfoma y otros tumores. Hasta el 85% de los pacientes con ALPS alberga mutaciones de la línea germinal heterocigotas en el gen *FAS*, miembro de la familia del receptor de TNF Fas (CD95, Apo-1), que se heredan de forma autosómica dominante. Las mutaciones somáticas de *FAS* son la segunda etiología genética más común de ALPS. Adicionalmente, se han identificado mutaciones en los genes que codifican el ligando Fas (*FASLG*), las caspasa 10 (*CASP10*) y 8 (*CASP8*), *NRAS* y *KRAS* en un pequeño número de pacientes con ALPS y trastornos relacionados.

Posee herencia autosómica dominante de penetrancia variable, con una mediana de edad de la primera presentación de 24 meses, pero, con una mayor conciencia de la afección, los adultos con complicaciones autoinmunes ahora se diagnostican con mayor frecuencia. Se produce una alteración del sistema inmune con mayor tendencia a las infecciones y la autoinmunidad, presente en un 20% de los casos. Los autoanticuerpos son más comunes que la enfermedad clínica manifiesta y se presentan en hasta el 92% de los pacientes. Los anticuerpos anticardiolipina y una prueba de Coombs directo positiva se observan con una frecuencia de más del 50% de los pacientes; los anticuerpos antiplaquetarios, antineutrófilos, antinucleares y el factor reumatoide son comúnmente positivos.

El diagnóstico de ALPS se basa en una combinación de criterios, necesarios y accesorios, siendo estos últimos divididos entre primarios y secundarios **(Tabla 3)**[8,9]. El tratamiento debe realizarse si existe linfoproliferación o citopenias inmunes, siendo necesario en un 50% de los casos por aparición de autoinmunidad. Se basa en inmunosupresión o, en casos muy seleccionados, esplenectomía **(Tabla 4)**[10]. El uso de rituximab debe evitarse o reservarse para pacientes en los que fallen el resto de las terapias, debido a que un porcentaje de pacientes con ALPS puede

Criterios diagnósticos del síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)	Tabla 3
Necesarios	
• Linfoproliferación crónica no maligna ni infecciosa (> 6 meses linfadenopatías y/o esplenomegalia).	
• Elevación en sangre periférica de LT doble negativos (CD3+, CD4−, CD8−, TCRα/β+) ≥ 1,5% del total o ≥ 2,5% de CD3+.	
Accesorios	
• Primarios: – Defecto de apoptosis mediado por Fas *in vitro*, en 2 determinaciones separadas. – Mutación patogénica somática o de línea germinal de genes relacionados con ALPS (*FAS*, *FASL*, *CASP10*).	
• Secundarios: – Elevación de uno de los siguientes biomarcadores en plasma: - sFASL > 200 pg/mL. - IL-10 > 20 pg/mL. - Vitamina B_{12} > 1.500 ng/L. - IL-18 > 500 pg. – Hallazgos inmunohistoquímicos consistentes con ALPS según lo determinado por un histopatólogo experimentado. – Citopenias autoinmunes e hipogammaglobulinemia policlonal. – Antecedentes familiares de ALPS o linfoproliferación no maligna/no infecciosa con o sin autoinmunidad.	
Diagnóstico	
Definitivo: los 2 criterios necesarios más un criterio accesorio primario.	
Probable: los 2 criterios necesarios más un criterio accesorio secundario.	

LT: linfocitos T.
Modificada a partir de Teachey DT[2].

desarrollar inmunodeficiencia variable común y se ha descrito que el uso de anti-CD20 puede incrementar el riesgo. La esplenectomía, en general, no está recomendada y se reserva como último escalón debido al alto riesgo de sepsis, a pesar de la vacunación y una profilaxis con antibióticos correcta[11].

2.2. Enfermedades del tejido conectivo

La trombocitopenia es una manifestación frecuente en distintas conectivopatías, constituyendo un criterio diagnóstico en algunas de ellas. La forma

Manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) asociado a citopenias crónicas refractarias con arreglo a la respuesta al tratamiento	Tabla 4
Tratamiento del ALPS asociado a citopenias crónicas refractarias	
Tratamiento inicial	Prednisona oral, 1–2 mg/kg/día. Tras 1 semana, iniciar descenso lento durante 8–12 semanas ± Ig i.v. a dosis habituales.
Respuesta inicial con reaparición de citopenias tras descenso de CC	Aumentar CC: 1–2 mg/kg/día + MMF, 600 mg/m^2/12 h. Descender CC de nuevo en 8–12 semanas y mantener MMF de forma prolongada.
Respuesta parcial a MMF con reaparición ocasional de citopenias	Valorar ciclos cortos de CC orales entre 1–5 mg/kg/día (5 días) en función de la gravedad de las citopenias. No suspender MMF.
No respuesta a la pauta anterior	Considerar sirolimus (rapamicina), dosis de carga de 3 mg/m^2 y, posteriormente, 2,5 mg/m^2/día (dosis máxima: 4 mg). Los niveles deben mantenerse entre 5 y 15 ng/mL.
No respuesta	Valorar rituximab o esplenectomía, si el hiperesplenismo contribuye de forma importante a las citopenias.

CC: corticosteroides; h: horas; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; MMF: micofenolato de mofetilo.

más frecuente de trombocitopenia en la patología del tejido conectivo es la inmune, pero también puede ser producida por otras causas: fármacos, infecciones, microangiopatías trombóticas, síndrome hemofagocítico, etc.[12]. Este capítulo se centra principalmente en la trombocitopenia inmune, que aparece en 3 enfermedades: lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF) y síndrome de Evans.

2.2.1. Lupus eritematoso sistémico

La trombocitopenia es muy frecuente, hasta entre el 10 y el 40% de los casos, y constituye un criterio diagnóstico de la entidad (también lo son otras manifestaciones hematológicas como la anemia hemolítica y la leucopenia). La etiología más frecuente de la trombocitopenia es la inmune, con una frecuencia del 7 al 30% de los casos. La trombocitopenia puede ocurrir de forma aguda, como parte de un brote de la enfermedad, encontrándose,

generalmente, un recuento muy descendido de plaquetas y manifestaciones hemorrágicas graves, situaciones que suelen tener buena respuesta a corticosteroides. También puede superponerse de forma crónica al trastorno autoinmune, independientemente de su actividad. En este caso, se trata de trombocitopenias leves o moderadas, que suelen presentar baja respuesta a corticosteroides. Es muy frecuente, hasta entre el 3 y el 16% de los pacientes, que se realice el diagnóstico de PTI previo al del LES, hasta 10 años antes.

El tratamiento debe realizarse en caso de recuento de plaquetas <20-30×10^9/L. Con recuentos plaquetarios superiores, el tratamiento estaría indicado en caso de sintomatología hemorrágica, necesidad de tratamiento antitrombótico o con ciertas comorbilidades que pudieran aumentar el riesgo hemorrágico del paciente[13]. Se recomienda una primera línea igual que en la PTI, es decir, corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.), con la que se alcanzan buenas tasas de respuesta, pero, por lo general, recaídas tempranas. Las últimas recomendaciones sitúan en segunda línea a rituximab. Se han utilizado también numerosos fármacos inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo, esplenectomía y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) en casos refractarios[12,14,15]. El uso de belimumab, solo o en combinación con rituximab, es otra opción de tratamiento que ha tenido éxito[16,17]. El algoritmo terapéutico se resume en el siguiente esquema[12]:

- Primera línea de tratamiento:
  - Corticosteroides a altas dosis: metilprednisolona, pulsos i.v., seguida de prednisona a dosis diaria de 0,5–0,6 mg/kg durante entre 3 y 4 semanas, con disminución gradual.

    ±
  - Ig i.v., si existiera sangrado activo, contraindicación para corticosteroides o necesidad de aumento rápido en el recuento de plaquetas. (En tratamiento crónico, para mantener plaquetas $>50 \times 10^9$/L, se recomienda agregar medicamentos inmunosupresores tales como azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclosporina, y llevar a cabo una disminución lenta de los corticosteroides.)
- Segunda línea de tratamiento: si plaquetas $<50 \times 10^9$/L, añadir rituximab.
- Tercera línea de tratamiento: si plaquetas $<50 \times 10^9$/L, AR-TPO o esplenectomía.

2.2.2. Síndrome antifosfolípido

Se considera la forma de trombofilia adquirida más frecuente. Existe una forma primaria y formas secundarias asociadas a LES o, menos frecuentemente, a otras conectivopatías, infecciones, tumores, etc. Sus criterios diagnósticos, que se muestran en la **Tabla 5**[18], incluyen la demostración en el suero del paciente de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) o anticoagulante lúpico, y la presencia de trombosis venosas o arteriales o complicaciones vasculares de la gestación. Sin embargo, este síndrome presenta con mucha frecuencia otras manifestaciones clínicas que no son tenidas en cuenta en el diagnóstico, entre las que se incluye la trombocitopenia.

Resumen de la actualización de los criterios de Sapporo sobre la clasificación del síndrome antifosfolipídico (SAF)	**Tabla 5**
Actualización de los criterios de Sapporo sobre SAF	
Trombosis vascular:	
• ≥ 1 episodio clínico de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños. • La trombosis debe confirmarse objetivamente. • Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin inflamación de la pared del vaso.	
Morbilidad del embarazo:	
• ≥ 1 muerte inexplicada de un feto morfológicamente normal ≥ 10 semanas de gestación. • ≥ 1 parto prematuro de un feto morfológicamente normal < 34 semanas de gestación debido a preeclampsia grave o eclampsia definida según la definición estándar o características reconocidas de insuficiencia placentaria. • ≥ 3 abortos espontáneos consecutivos sin explicación < 10 semanas de gestación, con factores maternos y paternos (anomalías anatómicas, hormonales o cromosómicas) excluidos.	
Criterios de laboratorio:	
• Presencia de aFL, en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia y no más de 5 años antes de las manifestaciones clínicas, como lo demuestra ≥ 1 de los siguientes: – Anticoagulante lúpico. – Título medio a alto (> 40 GPL o MPL, o > percentil 99) ACL IgG o IgM. – Anti-beta2 glicoproteína-I IgG o IgM > percentil 99.	

Se expone un resumen de la Declaración de Consenso de Sydney[18].
ACL: anticuerpos anticardiolipina; aFL: anticuerpos antifosfolípido.

En la práctica clínica también se puede encontrar con frecuencia a pacientes con trombocitopenia y AAF que no cumplen criterios clínicos de SAF. Por la frecuencia de la asociación de trombocitopenia inmune y SAF, se ha propuesto incluir la trombocitopenia en los criterios diagnósticos[19,20]. Se ha estimado una frecuencia de presentación de entre un 20 y un 53%, y parece que la trombocitopenia es más común en los casos secundarios a LES[21]. Suele ser leve o moderada, sin manifestaciones hemorrágicas, y no suele contraindicar el tratamiento antitrombótico cuando se precisa. La presencia de trombocitopenia no parece proteger frente al riesgo trombótico aumentado que presentan los pacientes con SAF. El tratamiento se realiza igual que en la trombocitopenia inmune secundaria a LES[22].

2.2.3. Síndrome de Evans

Es una entidad rara, definida por el desarrollo simultáneo o secuencial de anemia hemolítica autoinmune (AHAI), trombocitopenia inmune y, ocasionalmente, neutropenia inmune. Solo el 15% de los casos presenta las 3 citopenias. El síndrome de Evans puede ser primario aunque, generalmente, se asocia a otras patologías autoinmunes, síndromes linfoproliferativos, ALPS, inmunodeficiencias, infecciones o vacunas[23,24]. Se produce en todos los grupos de edad, siendo el primario más frecuente en niños. Se siguen encontrando numerosas alteraciones genéticas que justifican los casos primarios, que antes se consideraban idiopáticos[25]. Entre los casos secundarios, estos más frecuentes en adultos, se observa un predominio en mujeres en la quinta década de la vida. El diagnóstico diferencial es amplio, debido al gran número de patologías, hematológicas o no, que pueden presentar varias citopenias; generalmente, es de exclusión. El diagnóstico de la AHAI puede realizarse en la mayoría de los laboratorios, pero en ocasiones las citopenias no debutan en el mismo momento, lo que conduce a retrasos o errores diagnósticos. El tratamiento de primera línea se basa en corticosteroides.

Con frecuencia, la trombocitopenia responde más rápido que la anemia y se hace necesario mantener dosis bajas de corticosteroides para conseguir un nivel aceptable de hemoglobina. Se han usado también Ig i.v., rituximab, esplenectomía y diversos inmunosupresores. En los casos asociados a anomalías hereditarias, se han propuesto terapias dirigidas a la correspondiente

diana genética, basadas en el uso de agentes biológicos tales como, entre otros, inhibidores de mTOR, de JAK1/2 o de interleucina-6[26].

3. Trombocitopenias inmunes por defecto de tolerancia en la diferenciación

Se deben a alteraciones en el proceso de diferenciación y especificidad de tolerancia de la inmunidad. Los linfocitos ya están encaminados hacia una cierta especificidad, por lo que los trastornos no son tan profundos, aunque pueden incluir otras líneas hematopoyéticas en sus autoinmunidades.

3.1. Inmunodeficiencia común variable

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente en adultos. Las estimaciones actuales sugieren una prevalencia de aproximadamente 1 caso por 25.000 habitantes en la población general. La clínica aparece habitualmente en la edad adulta, pero una historia clínica cuidadosa puede, en algunos pacientes, revelar síntomas que se remontan a la primera infancia. El trastorno se caracteriza por infecciones recurrentes y/o graves (80%), autoinmunidad (20%), malignidad y trastornos alérgicos. La IDCV constituye un grupo heterogéneo de trastornos que culminan en una producción defectuosa de anticuerpos de inicio tardío. La base genética de estos trastornos no se ha identificado por completo en la mayor parte de los pacientes, aunque habitualmente es de naturaleza poligénica. De hecho, la identificación de un defecto genético único elimina a estos pacientes del diagnóstico general de IDCV. Existe un incremento de centroblastos (linfocitos B IgM+ IgD− CD23− CD27−) y un descenso de linfocitos B *switched* memoria (IgM− IgD− CD23− CD27−), lo que indica un fallo en la maduración a este nivel. Además, se asocian defectos de inmunidad celular con defectos de activación de linfocitos T y disminución del número y la función de los linfocitos Treg.

El diagnóstico es por exclusión. Los criterios se muestran en la **Tabla 6**[6]. El tratamiento de elección como terapia de primera línea para la trombocitopenia inmune es el uso de prednisona a 1 mg/kg durante al menos 3 semanas, con una reducción de la dosis posterior y su eventual retirada.

Criterios diagnósticos revisados de la European Society for Immunodeficiencies (ESID) para inmunodeficiencia común variable (IDCV)	Tabla 6
Criterios diagnósticos de IDCV	
Al menos 1 de los siguientes: • Mayor susceptibilidad a infecciones. • Manifestaciones autoinmunes. • Enfermedad granulomatosa. • Linfoproliferación policlonal inexplicable. • Miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos.	
Y marcada disminución de IgG y de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medido al menos 2 veces; < 2 SD de los niveles normales para su edad).	
Y al menos 1 de los siguientes: • Pobre respuesta de anticuerpos a las vacunas (y/o ausencia de isohemaglutininas). • Células B de memoria conmutada baja (< 70% del valor normal relacionado con la edad).	
Y se han excluido las causas secundarias de hipogammaglobulinemia.	
Y el diagnóstico se establece después del cuarto año de vida (los síntomas pueden ser previos).	
Y no hay evidencia de una deficiencia profunda de células T, definida como 2 de los siguientes: • Números de CD4/µL: 2–6 años, < 300; 6–12 años, < 250; > 12 años, < 200. • % CD4 no expuestos (naïve): 2–6 años, < 25%, 6–16 años, < 20%, >16 años, < 10%. • Ausencia de proliferación de células T.	
Para pacientes < 4 años o pacientes con criterios incompletos, considere "Deficiencia de anticuerpos sin clasificar".	
Para pacientes con evidencia de deficiencia profunda de células T, considere las inmunodeficiencias combinadas.	

Modificada a partir de Seidel MG, *et al.*[6].

Las opciones terapéuticas alternativas podrían incluir una dosis única de Ig i.v. a 1 g/kg. El uso adicional de Ig i.v. depende de la respuesta clínica a la dosis inicial. Se podría utilizar una combinación de las 2 terapias anteriores si se requiriera una respuesta rápida. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-IgA. En sujetos refractarios se puede usar rituximab a dosis semanales de 375 mg/m^2 durante 4 semanas. La respuesta a este tratamiento ronda el 80%, porcentaje que disminuye por debajo del 50% si se considera respuesta mantenida. Rituximab produce hipogammaglobulinemia, por lo que se debe administrar Ig i.v. antes y, sobre todo, después

del tratamiento, con monitorización de los niveles de inmunoglobulinas incluida. La esplenectomía se recomienda solo para los pacientes en los que fracase la corticoterapia. Debido a sus defectos inmunológicos intrínsecos, los pacientes con IDCV sometidos a esplenectomía o que reciban medicación inmunosupresora podrían verse expuestos a un riesgo de infección aún mayor que el inducido por estos procedimientos[27].

3.2. Síndromes linfoproliferativos

Las citopenias inmunes y otros fenómenos autoinmunes aparecen con frecuencia en los síndromes linfoproliferativos (SLP), tales como la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) y los linfomas[28,29] **(Tabla 7)**. La LLC es el SLP que con más frecuencia, hasta en un 5% de casos, se asocia con trombocitopenia inmune. Además, en pacientes ancianos diagnosticados de PTI se encuentran con frecuencia clones de linfocitos CD19+ CD5+ clínicamente no significativos,

Trombocitopenia inmune en neoplasias linfoides **Tabla 7**

Neoplasia linfoide	Incidencia	Comentarios
LLC	1–5%	Puede aparecer en asociación con AHAI (síndrome de Evans).
LNH	Casos aislados	Principalmente en MW y LZM.
LH	0,2–1%	La trombocitopenia puede preceder o seguir al diagnóstico del LH y observarse incluso después de las remisiones.
LLGG	1–20%	
EC	Casos aislados	Informes de casos de PTI y síndrome de Evans.
LLA	Casos aislados	Principalmente durante la quimioterapia.
MM	Casos aislados	El MM puede complicarse con PTI y síndrome de Evans.

AHAI: anemia hemolítica autoinmune; EC: enfermedad de Castleman; LH: linfoma de Hodgkin; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares; LNH: linfoma no Hodgkin; LZM: linfoma de la zona marginal; MM: mieloma múltiple; MW: macroglobulinemia de Waldenström.
Modificada a partir de Barcellini W, *et al.*[29].

que corresponden a la entidad denominada linfocitosis B monoclonal de tipo LLC. El desarrollo de trombocitopenia inmune en la LLC se ha relacionado en el pasado con el uso de fludarabina u otros análogos de las purinas. Hay que tener en cuenta que la trombocitopenia en la LLC puede aparecer o verse incrementada por otros mecanismos, tales como la infiltración de la médula ósea por la enfermedad, los tratamientos usados, el hiperesplenismo, etc.

La respuesta a los corticosteroides e Ig i.v. suele ser menor que en la PTI, pero suele existir buena respuesta a rituximab[1]. Los pacientes refractarios se pueden tratar con AR-TPO, esplenectomía o incluso tratamiento específico para la LLC, en ausencia de otros criterios de tratamiento para controlar la trombocitopenia en casos graves y multirrefractarios. El linfoma de Hodgkin se asocia con trombocitopenia inmune entre el 0,2 y el 1% de casos. En estos pacientes, la trombocitopenia suele tener buena respuesta al tratamiento del propio linfoma. Los linfomas no Hodgkin presentan trombocitopenia inmune en el 0,76% de los casos. Con frecuencia, el diagnóstico de la trombocitopenia inmune precede al del linfoma[1,29]. En la **Tabla 8** se detallan los aspectos relativos al manejo de los SLP[30–32].

Pautas de tratamiento de las trombocitopenias asociadas a síndromes linfoproliferativos (SLP)[30–32]	Tabla 8
Manejo de trombocitopenias asociadas a SLP	
El tratamiento de primera línea consiste en corticoides –predniso(lo)na a dosis diaria inicial de 1–2 mg/kg–.	
La respuesta a inmunoglobulinas polivalentes no es tan eficaz y debería reservarse para situaciones de emergencia.	
Los AR-TPO, aunque no siempre se han mostrado eficaces, podrían ser útiles en este contexto.	
En ausencia de progresión concomitante de LLC, la monoterapia con rituximab puede ser una opción de segunda línea.	
También se pueden emplear terapias inmunosupresoras como, por ejemplo, ciclosporina.	

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; LLC: leucemia linfocítica crónica; SLP: síndromes linforpoliferativos.

3.3. Trombocitopenia inmune postrasplante

Las citopenias inmunes que aparecen tras el trasplante hematopoyético (TPH) se deben a la desregulación inmune después de la reconstitución de las células del donante. Pueden afectar a todas las series y su incidencia es variable, entre el 1,5 y el 22%. La mediana de aparición oscila entre 66 días y 40,2 meses tras el trasplante. Es más frecuente entre pacientes de edad < 3 meses que reciben un trasplante de células de cordón umbilical **(Tabla 9)**[33].

Conviene destacar que, a menudo, las citopenias inmunes post-TPH son resistentes a la primera línea de tratamiento. Se muestran a continuación las opciones terapéuticas:

- Primera línea: Ig i.v., 1 g/kg/día durante 3 días; considerar uso semanal.
- Segunda línea: añadir metilprednisolona, 2 mg/kg/día durante 14 días, disminuir progresivamente, durante hasta 8 semanas, hasta su suspensión.

Evaluación y manejo de la trombocitopenia postrasplante — **Tabla 9**

Clínica	Evaluación	Tratamiento
Disminución inexplicable en el recuento de plaquetas en ≥ 33% después del injerto de plaquetas.	Estudio de Ac antiplaquetarios (anti-HLA y anti-GP); estudio de rendimiento plaquetario tras transfusión (10–60 minutos).	Transfusión de plaquetas Ag o HLA compatibles. Tratamiento de citopenias autoinmunes.
Incremento transfusional tras injerto de plaquetas o refractariedad de transfusión de plaquetas.	Descartar causas no inmunes de trombocitopenia y trombocitopenia inducida por fármacos.	Tratamiento de la causa.
No injerto plaquetario en día +60.	Estudio de médula ósea y quimerismo.	Megacariocitos bajos y quimerismo esperado: considerar AR-TPO. Megacariocitos bajos y quimerismo bajo: fallo de injerto. Megacariocitos normales: terapia de citopenias autoinmunes.

Ac: anticuerpos; AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; GP: glicoproteínas; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
Modificada a partir de Michniacki TF, *et al.*[33].

- Tercera línea: agregar rituximab 375 mg/m^2 por semana, durante hasta 4 semanas, monitorizando el nivel de IgG; se podría requerir reemplazo vía Ig i.v.
- Cuarta línea: terapias alternativas, tales como bortezomib, micofenolato de mofetilo o sirolimus[33].

4. Trombocitopenia inmune por defecto de la tolerancia periférica

Se debe a la estimulación inmunitaria por mimetismo molecular, al existir un patógeno que imita al antígeno propio, lo que conduce a una pérdida de la tolerancia periférica por fallo en la presentación antigénica o alteraciones en la red idiotipo-antiidiotipo. Existe un estímulo identificable en la mayoría de los casos y la respuesta terapéutica suele ser mejor, basándose, por lo general, en terapia estándar y la eliminación del desencadenante.

4.1. Trombocitopenia inmune posviriasis

Diversas infecciones virales, predominantemente infantiles, pueden desencadenar una trombocitopenia inmune. Esta entidad se ha asociado con diversos patógenos, tales como, entre otros, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, varicela zóster o Zika, y suele ser la responsable de la trombocitopenia inmune aguda de la infancia. Aproximadamente dos tercios de los niños con trombocitopenia inmune experimentan una enfermedad febril previa, generalmente autolimitada. En la mayoría de los casos no se precisa tratamiento, existiendo remisión en el 80% de los casos después de un periodo de 6 a 12 meses. La trombocitopenia se ha atribuido a la generación de anticuerpos antivirales con reacción cruzada con antígenos plaquetarios y a la formación de autoanticuerpos a través de la desregulación inmune. Contribuiría asimismo la alteración de la estructura plaquetaria, con exposición de epítopos por degradación del ácido siálico de las glicoproteínas de membrana y daño directo al megacariocito[34].

Generalmente, no se requiere tratamiento específico pero, si fuera preciso, debería actuarse siguiendo el esquema de una PTI de reciente diagnóstico.

De todos modos, teniendo en cuenta que los corticosteroides podrían facilitar la replicación viral, estaría más indicado el uso de Ig i.v. No está probada la efectividad de la terapia antiviral para acelerar la resolución de la citopenia, por lo que su uso estará vinculado a que la clínica infecciosa así lo aconseje.

4.1.1. Trombocitopenia por virus de la hepatitis C

Puede suceder por desregulación inmune con activación policlonal de linfocitos B: la proteína E2 del virus de la hepatitis C (VHC) se une al CD81 de los linfocitos B, produciendo una activación policlonal y predisponiendo a una expansión monoclonal de linfocitos B IgM+ κ+ IgDlow/− CD21low CD27+; asimismo, puede detectarse la presencia de anticuerpos anti-VHC con reactividad cruzada con la glicoproteína (GP) IIIa y de otros complejos inmunes[34]. Debe diferenciarse de la trombocitopenia detectada en la infección crónica por VHC, con disminución de TPO por megacariocitos infectados y/o hiperesplenismo.

El tratamiento con corticosteroides puede incrementar la replicación viral, siendo más efectivas las Ig i.v. En cualquier caso, lo más importante es controlar la replicación viral con los tratamientos de inhibición de proteasa, polimerasa y proteína NS5A o interferón-α[34]. Los AR-TPO, en especial avatrombopag, están indicados en la trombocitopenia por infección crónica de VHC.

4.1.2. Trombocitopenia por virus de la inmunodeficiencia humana

La incidencia de la trombocitopenia por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta con la gravedad de la enfermedad: un 1,7% sin criterios de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), un 3,1% con sida biológico (CD4 < 200/µL) sin clínica y un 8,7% con sida clínico. Su etiopatogenia integra, por un lado, un incremento de la destrucción plaquetaria motivado por la reactividad cruzada de anticuerpos frente a proteínas virales (nef, gag, env, pol, GP160 y p24) que interaccionan con los residuos 44 a 66 de la secuencia aminoacídica de GPIIIa; por otro lado, complejos inmunes frente a diferentes proteínas depositados sobre

la superficie plaquetaria, disminución de la producción plaquetaria por megacariocitos infectados y, finalmente, desregulación inmune.

El tratamiento se basa en la terapia antirretroviral de alta actividad combinada con la clásica de la PTI, preferiblemente sin corticosteroides. La respuesta a los anti-IgD suele ser mejor que la obtenida tras la administración de Ig i.v. El uso de eltrombopag o romiplostim es seguro y eficaz, y puede usarse como pauta de tratamiento hasta que la terapia antirretroviral restituya el sistema inmune[35–37].

4.1.3. Trombocitopenia por infección por SARS-CoV-2

Se ha propuesto una hipótesis multifactorial para la trombocitopenia que, con frecuencia, puede ocurrir durante la infección por SARS-CoV-2. Aunque la trombocitopenia inmune es muy frecuente en esta condición, con múltiples casos publicados en la literatura hasta el momento, es necesario excluir otras causas para la realización del diagnóstico: consumo de plaquetas en la coagulopatía que puede aparecer en infecciones graves, microangiopatías trombóticas, trombocitopenia en relación con fármacos o trombocitopenia inducida por heparina[26]. Se han implicado numerosos mecanismos fisiopatológicos en la trombocitopenia inmune secundaria a infección por SARS-CoV-2. El tratamiento es similar al de la PTI. Se usan en primera línea los corticosteroides e Ig i.v., y en segunda los AR-TPO, con precaución por su riesgo trombótico y de hepatotoxicidad[38].

4.2. Trombocitopenia asociada a *Helicobacter pylori*

Se ha propuesto la existencia de una correlación entre la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la trombocitopenia inmune, al haberse sugerido un efecto positivo de la erradicación de *H. pylori* sobre el recuento de plaquetas[1]. Aunque esta correlación aún genera controversia, la revisión de Arnold *et al.*, que incluye datos de 11 estudios publicados, demuestra que las probabilidades de lograr una respuesta en el recuento de plaquetas después de la terapia de erradicación son hasta 14,5 veces más altas, con un intervalo de confianza al 95% que oscila desde 4,2 hasta 83,0, en pacientes con infección por *H. pylori* (51,2% "después" frente a

8,8% "antes")[39]. El hecho de que la terapia de erradicación de *H. pylori* fuera de poco beneficio para los pacientes negativos para este patógeno refuerza la hipótesis de la asociación causal entre *H. pylori* y trombocitopenia inmune. En cualquier caso, se requeriría la realización de ensayos aleatorizados para determinar la aplicabilidad del tratamiento de erradicación de *H. pylori* en diversas regiones geográficas y su utilidad en trombocitopenias inmunes[40].

Existen diversos mecanismos causales que originan esta trombocitopenia:

- Reactividad humoral cruzada:
  - Proteína CagA: las cepas de *H. pylori* que la expresan se asocian con más frecuencia con el desarrollo de trombocitopenias.
  - Proteína VacA: posee una secuencia de aminoácidos similar a GPIb.
  - Ureasa B: su secuencia de aminoácidos posee similitud con parte de la de GPIIb/IIIa.
- Modulación de la función monocito/macrófago: la presencia de linfocitos T CD4+ autorreactivos produce una alteración en el balance de *FcγRII*, inhibiendo su expresión.
- Activación de linfocitos: la infección por *H. pylori* produce una elevación de linfocitos Th1 y Th17 junto con una disminución de los Treg y Th2, situación revertida por el tratamiento erradicador; también existe una elevación de IFN-γ, TGFB1, TGF-β, IL-17A e IL-17.

El diagnóstico debe realizarse con técnicas no invasivas directas: prueba de aliento con urea C14 y C13 radiactivo, o prueba de detección de antígenos de *H. pylori* en materia fecal[41]. El tratamiento de erradicación debe incluir antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (IBP). La resistencia a la claritromicina puede condicionar la erradicación, pudiendo requerirse la sucesión de diversas pautas terapéuticas. Se describen a continuación el tratamiento inicial y el de rescate[42]:

- Primera línea: IBP + C + A. IBP (dosis estándar cada 12 horas) + claritromicina (500 mg cada 12 horas) + amoxicilina (1 g cada 12 horas). Duración: de 7 a 14 días.
- Segunda línea: triple con levofloxacino. IBP (dosis estándar cada 12 horas) + amoxicilina (1 g cada 12 horas) + levofloxacino (500 mg cada 12–24 horas). Duración: 10 días.

- Tercera línea: cuádruple. IBP (dosis estándar cada 12 horas) + bismuto (120 mg cada 6 horas) + tetraciclina (500 mg cada 6 horas) + metronidazol (500 mg cada 8 horas). Duración: de 7 a 14 días.
- Cuarta línea: triple con rifabutina. IBP (dosis estándar cada 12 horas) + amoxicilina (1 g cada 12 horas) + rifabutina (150 mg cada 12 horas). Duración: de 7 a 14 días.

4.3. Trombocitopenia inmune asociada a fármacos

La trombocitopenia es una complicación asociada a numerosos fármacos, así como a determinados alimentos, bebidas y productos de herbolario. Los fármacos pueden causar una trombocitopenia de origen central debida a mielosupresión (suele ir acompañada de otras citopenias) o de origen periférico, que se clasifica a su vez en 3 grupos:

- Mecanismo no inmune, como es el caso de algunas microangiopatías trombóticas.
- Mecanismo autoinmune, mediado por anticuerpos independientes del fármaco, cuyo caso más conocido es la trombocitopenia inducida por heparina.
- Trombocitopenia inmune inducida por fármacos, que es la que trataremos en este capítulo[43].

Para consultar los fármacos que se han relacionado con trombocitopenia inmune se recomienda consultar el sitio web *Platelets on the Web*[44].

Se estima una incidencia de un caso por cada 100.000 habitantes/año, aunque probablemente sea mayor, porque muchos se diagnostican erróneamente como PTI. Se produce por anticuerpos que se unen a antígenos específicos en la superficie de las plaquetas únicamente en presencia de la sustancia sensibilizante.

La trombocitopenia suele aparecer en la primera o la segunda semana tras el inicio de la toma del fármaco o, incluso, tras la primera dosis en caso de sensibilización previa. El diagnóstico es clínico y de sospecha. Suele ser grave, con cifras de plaquetas $< 20 \times 10^9$/L y sangrado asociado. Por lo general, se resuelve de forma espontánea a partir del segundo día de suspensión del agente causante, con una recuperación completa en una semana, por lo que

no se precisa un tratamiento específico. En casos graves con sangrado asociado, se han usado corticosteroides, Ig i.v. o transfusiones de plaquetas[45].

4.3.1. Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es producida por anticuerpos frente al complejo heparina-factor 4 plaquetario, que activan las plaquetas por la vía del receptor FcεRIIa, produciendo agregación plaquetaria y generación de trombina, con las consiguientes trombocitopenia y trombosis. Se estima una frecuencia de entre el 0,1 y el 5%. Se produce entre 5 y 14 días tras el inicio de la heparina. Se asocia con frecuencia con fenómenos trombóticos venosos y arteriales. El diagnóstico de sospecha se realiza mediante el uso de algoritmos de probabilidad clínica pretest, que incluyen el momento de aparición de la trombocitopenia, el recuento de plaquetas, el desarrollo de trombosis y la exclusión de otras causas, y el de confirmación se lleva a cabo mediante la realización de un test que demuestre de forma cuali- o cuantitativa la presencia de anticuerpos anti-factor 4 plaquetario. Ante un diagnóstico de alta sospecha o confirmado, se debe suspender el tratamiento con heparina e instaurar un tratamiento anticoagulante alternativo.

En este sentido, se recomiendan los inhibidores directos de la trombina por vía parenteral[46,47]. Cuando el recuento de plaquetas se ha normalizado se pueden utilizar dicumarínicos, comenzado a dosis bajas. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) podrían constituir una alternativa, aunque no existen todavía evidencias suficientes que permitan su recomendación. Se pueden observar similitudes entre el mecanismo fisiopatológico de la TIH y la nueva entidad trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna frente a SARS-CoV-2 (*vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia* –VITT–)[48].

4.3.2. Trombocitopenia por inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa

Aparece en entre el 0,1 y el 2% de los pacientes que reciben estos fármacos por primera vez y hasta en un 12% de los que se exponen por segunda vez a uno de ellos, abciximab. Los individuos tratados con el inhibidor

eptifibatida pueden sufrir trombosis paradójicas por un mecanismo similar al de la TIH. La trombocitopenia suele ser grave y puede durar más de una semana tras la administración del fármaco.

4.3.3. Trombocitopenia posvacunal

La relación causal de una vacuna con el desarrollo de una enfermedad autoinmune suele establecerse por la cronología y por la ausencia de otra posible etiología. No obstante, únicamente estudios epidemiológicos o ensayos clínicos de amplio tamaño muestral pueden confirmar dicha relación[49]. Un evento adverso autoinmune que está confirmado que puede ocurrir tras la vacunación es la trombocitopenia inmune en relación con la vacuna triple vírica. En este caso, el riesgo se estima en un caso por 40.000 dosis de vacuna administrada[50]. Es más frecuente tras la primera dosis y suele aparecer entre 1 y 42 días tras la vacunación, con un pico entre las semanas segunda y sexta. Se produce trombocitopenia grave que suele responder a corticosteroides y/o Ig i.v. Se puede cronificar, aunque esto sucede en menos del 10% de los casos, si bien esta proporción puede llegar al 30% en los adolescentes. Además, se han comunicado casos de trombocitopenia inmune en relación con otras vacunas y en determinados grupos de edad:

- De 12 a 19 meses: los casos más frecuentes se observan con la vacuna de sarampión-paperas-rubeola (MMR).
- De 7 a 17 años, con la de la hepatitis A.
- De 11 a 17 años, con las de la varicela y tétanos-difteria-tos ferina.

Estas complicaciones tienden a darse en pacientes con predisposición a las enfermedades autoinmunes y pueden exacerbar un brote de PTI en los casos que previamente la padezcan. La etiopatogenia puede ser humoral, con generación de anticuerpos contra antígenos miméticos que conduce a procesos de opsonización y activación del complemento, o celular, con desregulación de linfocitos T y producción de citocinas proinflamatorias, tales como IFN-γ y TNF-α, o quimiocinas como CXCL10. Existen también casos publicados de trombocitopenia inmune en relación con la vacuna frente a neumococo, *Haemophilus influenzae* B, virus de la hepatitis B, virus varicela zóster y virus de la gripe[51].

La trombocitopenia inmune se ha descrito asimismo como un evento adverso posterior a la comercialización de las diferentes vacunas frente al coronavirus SARS-CoV-2, especialmente de las basadas en ADN y, ocasionalmente, también en las de ARN mensajero[52,53].

5. Puntos relevantes

1

La trombocitopenia inmune secundaria, que se asocia con defectos en la inmunidad celular y humoral, supone entre el 9 y el 20% de las trombocitopenias inmunes.

2

Las trombocitopenias inmunes secundarias por defecto de la tolerancia inmune central obedecen a alteraciones en la tolerancia de los linfocitos de la médula ósea, aunque pueden existir otras líneas hematopoyéticas implicadas.

3

ALPS y conectivopatías (LES, SAF, síndrome de Evans) son las trombocitopenias inmunes secundarias por defecto de la tolerancia inmune central. Aunque con matices que diferencian a unos de otros, por lo general sus tratamientos se basan en corticosteroides e Ig i.v. en primera línea, rituximab en segunda línea excepto en ALPS e inmunosupresores o AR-TPO para terceras líneas o sujetos refractarios.

4

En las trombocitopenias inmunes por defecto de la tolerancia en la diferenciación, los linfocitos poseen cierta especificidad, por lo que los trastornos no son tan profundos, aunque de nuevo puede existir afectación en otras líneas hematopoyéticas.

5

Las trombocitopenias inmunes por defecto de la tolerancia en la diferenciación son la IDCV, los SLP y la trombocitopenia inmune postrasplante.

6

Es importante tener en cuenta que los pacientes con IDCV que se sometan a esplenectomía o que reciban medicación inmunosupresora podrían verse expuestos a un riesgo de infección particularmente alto, debido a sus defectos inmunológicos intrínsecos.

7

Se ha documentado una buena respuesta a rituximab en los pacientes con SLP.

8

La estimulación inmunitaria por mimetismo molecular, protagonizada por diversas estructuras de patógenos o fármacos, subyace a la trombocitopenia inmune por defecto de la tolerancia periférica.

9

En el tratamiento de las trombocitopenias inmunes posviriasis, la no indicación de terapias inmunosupresoras concede mayor protagonismo a las Ig i.v. y permite el uso de alternativas como los AR-TPO.

10

En las trombocitopenias asociadas a *H. pylori*, el uso de terapias de erradicación del patógeno puede inducir recuperaciones más tempranas de los recuentos plaquetarios.

11

El sitio *Platelets on the Web* es recomendable para consultar qué fármacos se han relacionado hasta ahora con trombocitopenia inmune.

12

Los inhibidores directos de la trombina por vía parenteral son los fármacos indicados para sustituir a la heparina en caso de que esta induzca trombocitopenia, al no existir todavía evidencias que permitan sugerir el uso de ACOD como primera alternativa.

6. Bibliografía

1. **Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET.** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009 Jun 25;113(26):6511–21. PMID: 19395674.
2. **Teachey DT.** New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. Curr Opin Pediatr. 2012 Feb;24(1):1–8. PMID: 22157362.
3. **Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L.** Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3308–15. PMID: 25305203.
4. **Pérez Arellano JL.** Capítulo 14: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III): tolerancia a los antígenos propios, autoinmunidad. En: de Castro S. Manual de Patología general. 8.ª edition. Elsevier España, S.L.U.; 2020.
5. **Suurmond J, Diamond B.** Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. J Clin Invest. 2015 Jun;125(6):2194–202. PMID: 25938780.
6. **Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al.**; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jul-Aug;7(6):1763–70. PMID: 30776527.
7. **Consonni F, Gambineri E, Favre C.** ALPS, FAS, and beyond: from inborn errors of immunity to acquired immunodeficiencies. Ann Hematol. 2022 Mar;101(3):469-84. PMID: 35059842.
8. **Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al.** Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood. 2010 Oct 7;116(14):e35–40. PMID: 20538792.
9. **Abinun M, Albert M, Beaussant Cohen S, Buckland M, Bustamante J, Cant A, et al.** ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID. ESID; 2019. Disponible en: https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria.
10. **Garrido Colino C.** [Advances in the knowledge and management of autoimmune lymphoproliferative syndrome]. An Pediatr (Barc). 2014 Feb;80(2):122.e1–7. PMID: 24055319.
11. **Matson DR, Yang DT.** Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview. Arch Pathol Lab Med. 2020 Feb;144(2):245–51. PMID: 30958694.
12. **Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT.** Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):14–25. PMID: 33051219.

13. Kado R, McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia. Curr Opin Rheumatol. 2019 May;31(3):213–22. PMID: 30920453.

14. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. J Autoimmun. 2016 Nov;74:139–60. PMID: 27461045.

15. Galanopoulos N, Christoforidou A, Bezirgiannidou Z. Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications. Mediterr J Rheumatol. 2017 Mar 28;28(1):20–6. PMID: 32185250.

16. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. Drugs. 2018 Mar;78(3):355–66. PMID: 29396833.

17. Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E, Canoui-Poitrine F, Gobert D, Languille L, et al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: results from a prospective phase 2b trial. Haematologica. 2021 Sep 1;106(9):2449–57. PMID: 32817288.

18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306. PMID: 16420554.

19. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. Autoimmun Rev. 2015 May;14(5):401–14. PMID: 25641203.

20. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. Nat Rev Rheumatol. 2017 Sep;13(9):548–60. PMID: 28769114.

21. Artim-Esen B, Diz-Küçükkaya R, İnanç M. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2015 Mar;17(3):14. PMID: 25740703.

22. Tomasello R, Giordano G, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A, Napolitano M. Immune Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome: Is It Primary or Secondary? Biomedicines. 2021 Sep 6;9(9):1170. PMID: 34572358.

23. Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. J Clin Med. 2020 Nov 27;9(12):3851. PMID: 33260979.

24. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. Semin Hematol. 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2–14. PMID: 19245930.

25. Mantadakis E, Farmaki E. Natural History, Pathogenesis, and Treatment of Evans Syndrome in Children. J Pediatr Hematol Oncol. 2017 Aug;39(6):413–9. PMID: 28654461.

26. Kim TO, Despotovic JM. Primary and Secondary Immune Cytopenias: Evaluation and Treatment Approach in Children. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Jun;33(3):489–506. PMID: 31030815.

27. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2012 Jul 24;3:189. PMID: 22837758.

28. Durani U, Go RS, Kay NE. Immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in clonal B-cell disorders: a review. Clin Adv Hematol Oncol. 2018 Oct;16(10):670–6. PMID: 30543597.

29. Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms. Cancers (Basel). 2021 Mar 26;13(7):1532. PMID: 33810369.

30. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Hemasphere. 2020 Sep 23;4(5):e473. PMID: 33062946.

31. Raa DGT, van der Straten L, van Gelder M, Kersting S, Levin MD, Mous R, et al.; HOVON CLL study group. Diagnosis, treatment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the Dutch HOVON CLL working group. Leuk Lymphoma. 2022 Oct;63(10):2276–89. PMID: 35737364.

32. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al.; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23–33. PMID: 33091559.

33. Michniacki TF, Ebens CL, Choi SW. Immune-Mediated Cytopenias After Hematopoietic Cell Transplantation: Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment Strategies. Curr Oncol Rep. 2019 Aug 15;21(10):87. PMID: 31414187.

34. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol. 2007 Sep;14(5):557–73. PMID: 17934365.

35. Kowalczyk M, Rubinstein PG, Aboulafia DM. Initial Experience with the Use of Thrombopoetin Receptor Agonists in Patients with Refractory HIV-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura: A Case Series. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015 May-Jun;14(3):211–6. PMID: 25504472.

36. Stasi R. Therapeutic strategies for hepatitis- and other infection-related immune thrombocytopenias. Semin Hematol. 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S15–25. PMID: 19245929.

37. Abdela J. Current Advance in Thrombopoietin Receptor Agonists in the Management of Thrombocytopenia Associated With Chronic Liver Disease: Focus on Avatrombopag. Clin Med Insights Blood Disord. 2019 Oct 21;12:1179545X19875105. Erratum in: Clin Med Insights Blood Disord. 2020 Jan 6;13:1179545X19900859. PMID: 31673229.

38. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Br J Haematol. 2020 Jun;189(6):1038–43. PMID: 32374026.

39. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. Haematologica. 2009 Jun;94(6):850–6. PMID: 19483158.

40. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. Helicobacter. 2015 Aug;20(4):239–51. PMID: 25728540.

41. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6–30. PMID: 27707777.

42. Gisbert JP. [Rescue therapy after Helicobacter pylori eradication failure]. Gastroenterol Hepatol. 2011 Feb;34(2):89–99. PMID: 21371619.

43. Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. Semin Thromb Hemost. 2020 Apr;46(3):264–74. PMID: 31563127.

44. Platelets on the Web. Drug-Induced Thrombocytopenia. Disponible en: https://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html.

45. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:153-8. PMID: 20008194.

46. Arepally GM, Cines DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. Transl Res. 2020 Nov;225:131–40. PMID: 32417430.

47. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:668–74. PMID: 24319250.

48. Bailly J, Haupt L, Joubert J, Loebenberg P, Jacobson BF, Louw VJ, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: An update for the COVID-19 era. S Afr Med J. 2021 Jul 20;111(9):841–8. PMID: 34949247.

49. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet. 2003 Nov 15;362(9396):1659–66. PMID: 14630450.

50. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 20;4(4):CD004407. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 22;11:CD004407. PMID: 32309885.

51. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. Pediatrics. 2012 Feb;129(2):248–55. PMID: 22232308.

52. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. Am J Hematol. 2021 May 1;96(5):534–7. PMID: 33606296.

53. Lee EJ, Beltrami-Moreira M, Al-Samkari H, Cuker A, DiRaimo J, Gernsheimer T, et al. SARS-CoV-2 vaccination and ITP in patients with de novo or preexisting ITP. Blood. 2022 Mar 10;139(10):1564–74. PMID: 34587251.

Capítulo 14

Trombocitopenia inmune en el contexto de la infección por [y la vacunación frente a] SARS-CoV-2

Autores

Isidro Jarque Ramos

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Luis Fernando Fernández Fuertes

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria

José María Guinea de Castro

Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz

Ángel Bernardo Gutiérrez

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

1. Consideraciones generales

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por sucesivas variantes del SARS-CoV-2, se describió en diciembre de 2019 en Wuhan, China. La linfopenia y la trombocitopenia son las dos alteraciones hematológicas más frecuentes en pacientes con COVID-19. La segunda se presenta hasta en un 60% de los pacientes con COVID-19 y responde a varios mecanismos fisiopatológicos[1,2]. Entendida como un recuento plaquetario $<100\times10^9$/L, constituye un factor pronóstico adverso en esta enfermedad[3]. No obstante, el descenso de plaquetas a niveles de trombocitopenia no parece asociarse con un mayor riesgo hemorrágico en pacientes con COVID-19, salvo si los recuentos caen a $<30\times10^9$/L, pudiendo comprometer la hemostasia (Tabla 1)[4].

Evaluación y manejo de la trombocitopenia postrasplante **Tabla 1**

Parámetro plaquetario	Evaluación	Tratamiento
Recuento de plaquetas	Descendido (en estadios avanzados). Aumentado (poco frecuente).	Marcador pronóstico peyorativo. No definida.
VPM	Aumentado (> 10 fL).	Predictor de riesgo de trombocitopenia y aumento del riesgo de ETEV.
IPF	Aumentado (> 8%).	Predictor de evolución a trombocitopenia y aumento de riego de ETEV; indicador de destrucción y/o consumo periférico de plaquetas.
PDW	Aumentado (> 11 fL).	Marcador de activación plaquetaria y aumento del riesgo de trombosis.
PLR	Aumentado.	Marcador de COVID-19 grave (los niveles son más altos que en la enfermedad leve/moderada).
MPR	Aumentado.	Predictor de riesgo de neumonía por COVID-19.
Función y agregación plaquetaria	Hiperfunción.	Aumento de riesgo trombótico (en algunos estudios).

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; IPF: fracción de plaquetas inmaduras; MPR: ratio VPM/recuento plaquetario; PDW: ancho de distribución plaquetaria; PLR: ratio plaquetas/linfocitos; VPM: volumen plaquetario medio.
Modificada a partir de Chou SC, *et al.*[6].

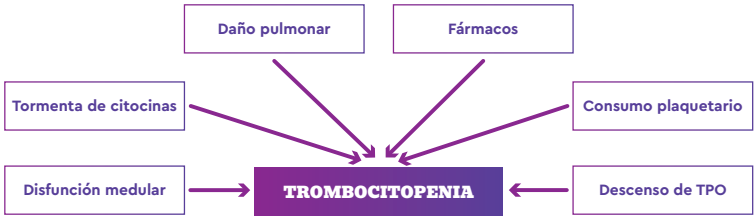
La trombocitopenia inmune es uno de los mecanismos descritos como responsable del descenso del recuento de plaquetas en pacientes con COVID-19. Se han considerado varias causas para este fenómeno, siendo la inducción viral de la autoinmunidad la más importante **(Figura 1)**. Esta puede explicarse por diversos mecanismos, tales como el mimetismo molecular, la expresión de antígenos crípticos o la propagación de epítopos. La mayoría de los casos de trombocitopenia inmune se desarrollan 2 o 3 semanas después del inicio de la infección por SARS-CoV-2[5]. De todos modos, este cuadro también ha sido descrito *de novo* tras la administración de vacunas contra este virus: se han observado trombocitopenia inmune de nueva presentación o exacerbaciones de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) después de la vacunación frente a SARS-CoV-2[6].

2. Patogenia de la trombocitopenia por COVID-19

La patogenia de la trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19 es diversa y afecta, como se verá a continuación, a múltiples niveles en la fisiología plaquetaria.

2.1. Afectación de células progenitoras hematopoyéticas

El SARS-CoV-2 invade el tejido hematopoyético mediante la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presente en estas células.



Mecanismos fisiopatológicos de la trombocitopenia en COVID-19
Modificada a partir de Bernat S, Jiménez R. Trombocitopenia secundaria a infección por SARS-CoV-2: epidemiología, patogenia, diagnóstico, clínica y tratamiento. 2022.
TPO: trombopoyetina.

Figura 1

Además, a través de los receptores CD13 y CD66 de la superficie de los megacariocitos, el virus es capaz de acceder al interior celular, replicándose y produciendo la apoptosis de estos precursores. El sistema inmunitario responde generando anticuerpos frente a esas células infectadas, disminuyendo así la producción de plaquetas[4].

2.2. Alteraciones en la trombopoyetina y las citocinas

La trombopoyetina (TPO) se sintetiza en los hepatocitos, que, a su vez, presentan receptores ACE2 en su superficie que permiten su invasión y destrucción por el SARS-CoV-2. Este hecho conduce a una menor síntesis de TPO, con la consiguiente disminución de la producción de plaquetas. Además, las citocinas proinflamatorias interleucina-1β (IL-1β) y factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) actúan deteriorando las células progenitoras medulares, interfiriendo negativamente en la diferenciación y la maduración de los megacariocitos. Esta se ve asimismo afectada por el aumento en los niveles de factor de crecimiento transformante-β (TGF-β) e interferón-α (IFN-α)[7].

2.3. Daño pulmonar y consumo de plaquetas

Los megacariocitos también están presentes, junto a otras células hematopoyéticas, en el tejido pulmonar, por lo que, cuando el alveolo es invadido por el SARS-CoV-2, genera una disminución del lecho vascular, disminuyendo la producción de plaquetas a este nivel. De forma concomitante, la lesión endotelial vascular a nivel pulmonar aumenta la activación y la agregación de plaquetas, produciéndose un mayor consumo de estas[8].

2.4. Otras causas

Las trombocitopenias farmacológicas, dilucionales, por heparina o secundarias a procedimientos invasivos (hemodiálisis, plasmaféresis, soportes cardiorrespiratorios, etc.) deben ser tenidas en cuenta.

3. Diagnóstico de la trombocitopenia por COVID-19

Se debe considerar trombocitopenia cualquier descenso de plaquetas a $<100\times10^9$/L. Habitualmente, la trombocitopenia no inmune asociada a COVID-19 es leve o moderada, con recuentos $>50\times10^9$/L y con escasa clínica hemorrágica. Los recuentos $<20\times10^9$/L o los descensos a >50% en 24 o 48 horas son los que deben hacer sospechar la etiología inmune, como PTI, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), especialmente si los síntomas incluyen anemia hemolítica microangiopática. La trombocitopenia inducida por fármacos aparece de 5 a 15 días tras la exposición y el nadir de plaquetas nunca suele ser $<20–30\times10^9$/L[9].

Las pruebas necesarias para el estudio etiológico de la trombocitopenia en el contexto de la COVID-19 son:

- Hemograma con frotis de sangre periférica.
- Función hepática, renal, tiroidea, proteinograma e inmunoglobulinas.
- Factores de la maduración (vitamina B_{12}, ácido fólico y perfil férrico).
- Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico.
- Virus de la hepatitis C (VHC) y de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Helicobacter pylori* (según el área geográfica).

El estudio de médula ósea debe llevarse a cabo de modo similar al de la PTI clásica *(véase el capítulo 2)*[10].

Por otra parte, el diagnóstico de trombocitopenia inmune secundaria a la infección por SARS-CoV-2 vendrá dado por el hallazgo de trombocitopenia en un paciente sin antecedentes que, en el contexto de una infección reciente por este patógeno, presente un descenso en el recuento plaquetario no atribuible a ninguna otra causa.

4. Presentación clínica

Varios estudios han documentado el pronóstico peyorativo de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad moderada-grave por SARS-CoV-2, aun sin asociarse con un aumento del riesgo hemorrágico, sobre todo si

los recuentos de plaquetas son >30 × 10^9/L[11]. Se produce entre los días 3 y 10 tras el inicio de los síntomas. La clínica de la trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19 no difiere de la que presenta la PTI clásica.

5. Tratamiento

El tratamiento de la trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19 es similar al que se aplica en pacientes con trombocitopenia inmune fuera de este ámbito[12].

5.1. Corticosteroides

No existe un consenso en la actualidad para recomendar la dosis ni la duración específica de la corticoterapia en pacientes con COVID-19. Lo más recomendable es el tratamiento con corticosteroides a las dosis habituales para el tratamiento de la PTI clásica[13], salvo que el paciente tenga que recibir corticosteroides por la propia COVID-19 de base. Así, en pacientes con recuentos < 20 × 10^9/L y/o sangrado activo, se podría iniciar prednisona a dosis de 0,5–1 mg/kg/día, manteniendo esta pauta durante 2 semanas como máximo y retirando progresivamente la medicación, que debería suspenderse como más tarde a las 8 semanas. Debería considerarse el ingreso hospitalario en pacientes de nuevo diagnóstico. En los casos de pacientes con COVID-19 grave que ya estuviesen recibiendo corticosteroides y presentasen recuentos < 20 × 10^9/L y/o sangrado activo, debería valorarse asociar tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.), a una dosis total de 2 g/kg. En el resto de los casos que hubieran respondido a la corticoterapia para el tratamiento de la COVID-19, debería iniciarse posteriormente la retirada gradual de esta medicación.

5.2. Inmunoglobulinas intravenosas

El uso de Ig i.v. deberá considerarse en casos de trombocitopenia grave, cuando se precise un incremento rápido del recuento de plaquetas por sangrado o ante la necesidad de realización de un procedimiento invasivo. También se postula su uso como tratamiento de segunda línea si no

hubiera habido respuesta a los corticosteroides[14]. Las dosis son las mismas que las utilizadas en pacientes con PTI clásica: dosis total de 2 g/kg, que se puede dividir entre 2 y 5 administraciones.

5.3. Agonistas del receptor de la trombopoyetina

El uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) en este contexto fue objeto de controversia desde el inicio de la pandemia, debido al potencial riesgo trombótico de estos fármacos, que se añadiría al riesgo tromboembólico que se asocia con la propia infección por SARS-CoV-2. Además, en este tipo de pacientes pueden existir alteraciones en las pruebas de la función hepática que podrían dificultar el uso y la monitorización de estos fármacos. No obstante, en las distintas series de pacientes publicadas en España, Reino Unido e Italia, no se ha detectado un incremento de los eventos trombóticos durante la evolución de los pacientes con COVID y trombocitopenia inmune tratados con 2 AR-TPO, romiplostim y eltrombopag[15]. Por lo tanto, se recomienda el uso de AR-TPO ante el fallo de corticosteroides e Ig i.v., en pacientes con plaquetas $< 20 \times 10^9$/L y/o sangrado activo.

5.4. Rituximab, esplenectomía y otros inmunosupresores

No se recomienda el uso del rituximab, ya que puede disminuir la formación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. En este sentido, queda desaconsejado el uso de inmunosupresores salvo que no exista opción terapéutica adecuada, aunque este extremo se deberá valorar de forma individualizada[16]. La esplenectomía continúa siendo una opción terapéutica en pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento, una vez superada la infección por SARS-CoV-2[17].

5.5. Soporte transfusional con plaquetas

La COVID-19 genera un estado protrombótico que la transfusión de plaquetas podría incrementar, por lo que esta solo se recomienda ante la presencia de trombocitopenia con sangrado activo y riesgo vital[18].

5.6. Tromboprofilaxis y terapia antitrombótica en pacientes con trombocitopenia por SARS-CoV-2

La tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) debe administrarse incluso a pacientes con trombocitopenia inmune e infección grave por COVID-19 si el recuento de plaquetas es $> 30 \times 10^9$/L. La anticoagulación o antiagregación se pueden administrar a dosis plenas a partir de recuentos $> 50 \times 10^9$/L, analizando siempre cada caso de forma individual.

5.7. Trombocitopenia inmune por COVID en el embarazo

En el caso de que una mujer embarazada COVID-19 positiva presente PTI *de novo* o exacerbación de la una PTI preexistente, pueden administrarse corticosteroides a una dosis más baja que la estándar (20–30 mg/día) y valorarse la asociación de Ig i.v., según la situación clínica y la edad gestacional. En caso de requerir tromboprofilaxis, deben seguirse las recomendaciones de la guías publicadas al respecto[19].

Se recomienda un abordaje multidisciplinario constante de la gestante con PTI infectada por SARS-CoV-2, que exige la implicación de diferentes especialistas: hematólogo, ginecólogo, especialista en infecciosas y, si es preciso, intensivista[20].

5.8. Complicaciones en pacientes con PTI diagnosticada previamente que se infectan por SARS-CoV-2

Los datos existentes sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diagnóstico de PTI crónica son limitados. La pandemia de COVID-19 ha supuesto un desafío en su manejo, debido a que las infecciones virales son un factor relevante en las recaídas. Los pacientes con PTI conocida que se infecten por SARS-CoV-2 deben mantener su tratamiento de base, sean corticosteroides, inmunosupresores o AR-TPO, con una monitorización más estrecha de los recuentos plaquetarios. En el caso de los pacientes esplenectomizados no se ha demostrado mayor riesgo de infecciones víricas, pero sí bacterianas, por lo que se debe mantener el calendario vacunal actualizado y los pacientes deben ser

instruidos para el inicio temprano de terapia antibiótica ante signos o síntomas de infección[20].

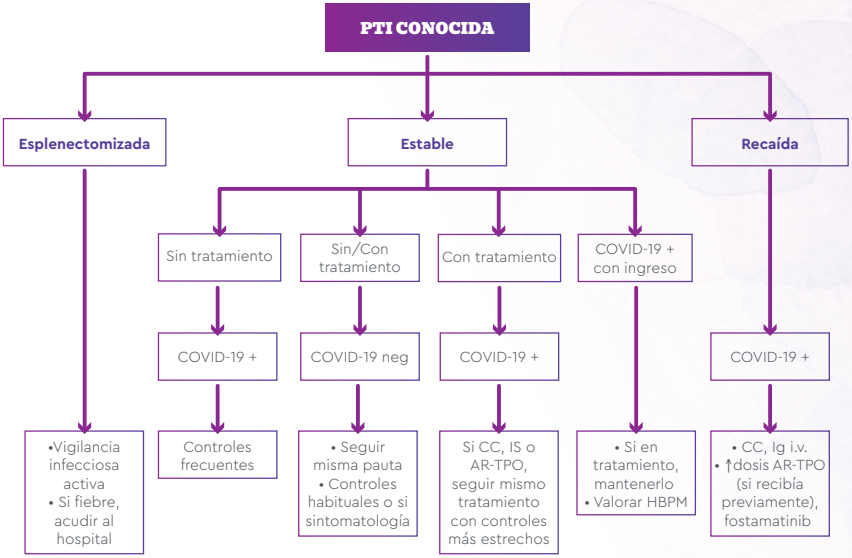
En los pacientes con PTI previa conocida que, sin estar sometidos a tratamiento activo para esta, experimenten una recaída en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, se aconseja, a la luz de los datos disponibles y de recomendaciones de las sociedades científicas, tratamiento con Ig i.v. en caso de trombocitopenia grave y, solo si existe sangrado, transfusión de plaquetas[15]. Los pacientes que, en el momento de la infección, estuvieran en tratamiento con AR-TPO podrían aumentar la dosis o añadir un segundo análogo o fostamatinib. En caso de uso de corticosteroides, se recomiendan dosis bajas y reducidas en el tiempo[14].

Por otra parte, siempre se debe recordar la necesidad de adoptar medidas de tromboprofilaxis en cualquiera de estos pacientes, especialmente con HBPM si las plaquetas son > 25–30 × 10^9/L y no hay clínica hemorrágica y, sobre todo, si se precisa hospitalización. Las recomendaciones se detallan en la **Figura 2**.

6. Trombocitopenia secundaria a la vacunación para SARS-CoV-2

Desde el inicio de la pandemia se desarrollaron múltiples estrategias tanto para evitar la infección como para evitar el desarrollo de la enfermedad y, en el caso de que apareciera, limitar su gravedad. Una de las medidas más eficaces para el control de la COVID-19 ha sido el empleo de vacunas. Aunque las empleadas en el resto del mundo son muy diversas, en España se ha autorizado el uso de 7 de ellas **(Tabla 2)**[21]. Desde hace tiempo se conoce que las vacunas, en general, pueden producir una trombocitopenia secundaria. Se estima que, aproximadamente, 1 de cada 40.000 niños desarrolla una trombocitopenia inmune secundaria después de ser vacunado[22,23].

Con respecto a las vacunas contra SARS-CoV-2, la trombocitopenia no se ha descrito como un evento adverso (EA) en los ensayos clínicos correspondientes[24–27]. Incluso, según datos de los Clalit Health Services (CHS), en un estudio observacional llevado a cabo en Israel, los pacientes



Recomendaciones de manejo de la trombocitopenia en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) conocida e infección por SARS-CoV-2
Modificada a partir de Canaro M, Guinea JM. Complicaciones en pacientes con trombocitopenia inmune primaria diagnosticada que se infectan por SARS-CoV-2: epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento. 2022.
AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; CC: corticosteroides; HBPM: heparina de bajo peso molecular; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; IS: inmunosupresores.

Figura 2

vacunados presentaban menos episodios de trombocitopenia que los del brazo placebo, estando el tamaño muestral de cada grupo próximo a los 900.000 sujetos[27]. Posteriormente se describieron, en la vida real, casos de trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna (*vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia* –VITT–), que se asociaron a las vacunas de adenovirus, así como hemorragias secundarias a trombocitopenia inmune, más frecuentes con vacunas de ARNm[28].

Así pues, la trombocitopenia posvacunal es rara, pero puede ocurrir y es debida a fenómenos de autoinmunidad, ya que los mismos mecanismos

Vacunas disponibles frente a SARS-CoV-2 **Tabla 2**

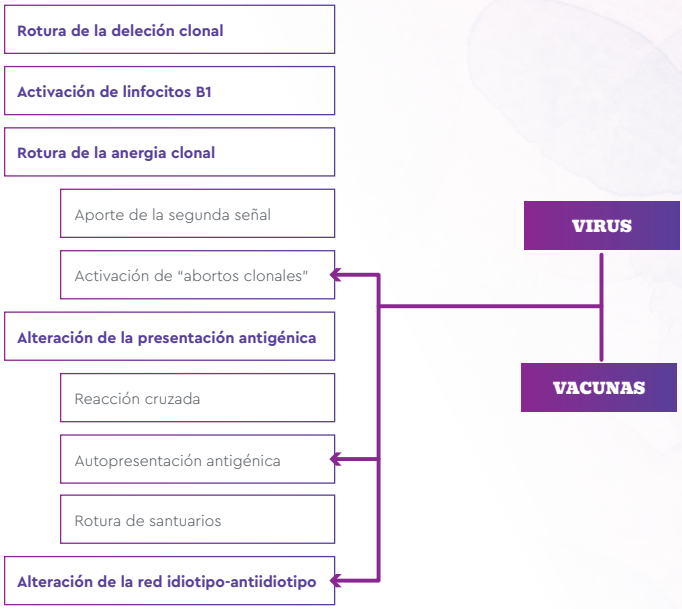
Empresa farmacéutica	Nombre	Nombre comercial	Componente activo	Vector AdV
Pfizer/BioNTech	BNT162B2.	Comirnaty®.	ARNm.	No.
Moderna	mRNA-1273.	Spikevax®.	ARNm.	No.
Astra-Zeneca	AZD1222.	Vaxzevria®.	Proteína S[a].	Sí.
Janssen	Ad26.COV2.S.	Covidvaccine Janssen®.	Proteína S[a].	Sí.
Novavax	NVX-CoV2373.	Nuvaxovid®.	Proteína S[a].	No.
Valneva	VLA2001.	Vaccine Valneva®.	Cepa inactivada.	No.
Sanofi Pasteur	VidPrevtyn Beta.	VidPrevtyn Beta®.	Proteína S[a,b].	No.

[a] Espícula; [b] versión producida en laboratorio de la proteína espícula que se encuentra en la superficie de la variante beta.
AdV: adenovírico.

implicados en la respuesta inmunitaria antiinfecciosa están implicados en la autorreactividad **(Figura 3)**[29]. Tanto los virus como las vacunas pueden desencadenar una respuesta autoinmunitaria, aunque el riesgo relativo es 10 veces mayor después de una infección natural que con la vacuna correspondiente. Se pueden encontrar 3 causas de trombocitopenia posvacunal: mimetismo molecular que origina una trombocitopenia con similitudes a la PTI, la ya citada VITT y púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa).

6.1. Trombocitopenia equiparable a trombocitopenia inmune primaria

Desde el punto de vista epidemiológico, los registros de EA de las vacunas contra SARS-CoV-2 de servicios públicos de países como, entre otros, EE. UU., Francia o Reino Unido, reflejan que la incidencia de trombocitopenia inmune tras la vacunación es menor que la incidencia esperada de PTI en esas poblaciones[22]. Se cree que la trombocitopenia inmune secundaria a la vacunación se produce por activación de los anticuerpos y las células T responsables de la eliminación de los antígenos del virus, que pueden reaccionar de forma cruzada con los antígenos presentes en la membrana



Mecanismos de autoinmunidad
Extraída de Fernández F, Entrena L. Complicaciones hematológicas de las vacunas frente al SARS-CoV-2 administradas en España. 2022.

Figura 3

de las plaquetas. Las plaquetas opsonizadas por los anticuerpos son eliminadas por los macrófagos tisulares, lo que motiva una disminución de la vida media de las plaquetas. Además, los mismos anticuerpos también inhiben la producción de estas[30]. La clínica es similar a la de la PTI y el proceso diagnóstico se realiza como en la PTI. En cuanto al tratamiento, también es similar, haciendo la salvedad de que el uso de rituximab se debería restringir, porque los anticuerpos anti-CD20 podrían minimizar el efecto de la vacuna[21,22,31].

6.2. Trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna

Se debe estar vigilante ante cualquier trombocitopenia posvacunal por si el cuadro fuera el inicio de una VITT. La incidencia de esta es de 3,8 casos

por millón de vacunados con vacunas SARS-CoV-2 de adenovirus[30,32]. La VITT es una enfermedad autoinmune, caracterizada por anticuerpos que activan directamente las plaquetas, desencadenando trombosis en la circulación arterial y venosa. El mecanismo de la VITT se parece al de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), ya que en ambas juegan un papel causal los anticuerpos anti-factor plaquetario 4 (PF4). La unión de estos con el complejo formado por PF4 y polianiones conduce a la activación y la agregación de las plaquetas, mediante un mecanismo mediado por el receptor Fcγ IIA de estas, y, finalmente, a la trombosis. Se han descrito títulos altos de anticuerpos IgG anti-PF4 en sujetos que posteriormente desarrollan VITT[33,34].

La VITT se caracteriza por trombocitopenia y trombosis venosas y/o arteriales, que pueden aparecer en localizaciones atípicas de 5 a 30 días después de la primera vacunación contra SARS-CoV-2 con las vacunas adenovíricas AZD1222 y Ad26.COV2.S. En la analítica sanguínea se detectan anticuerpos anti-PF4 mediante inmunoensayo, además de niveles elevados de dímero D[33,34]. El manejo terapéutico de la VITT atiende a los siguientes puntos: modulación del fenómeno autoinmune, anticoagulación, tratamiento de soporte y manejo de las complicaciones[33].

6.2.1. Modulación del fenómeno autoinmune

Las Ig i.v. inhiben la activación plaquetaria mediada por VITT. La dosis recomendada es de 1 g/kg diario cada 2 días (2 g/kg en total). En caso de gravedad o refractariedad al tratamiento, se puede emplear el recambio plasmático (*plasma-exchange* –PEX–), que permite eliminar los anticuerpos responsables de la enfermedad. También se han utilizado corticosteroides de modo concomitante a estos tratamientos.

6.2.2. Anticoagulación

Se recomienda no usar heparinas, aunque sí se puede utilizar fondaparinux. También es posible emplear inhibidores directos de la trombina (argatrobán, bivalirudina) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

6.2.3. Tratamiento de soporte y manejo de posibles complicaciones

Si el paciente presentara trombocitopenia grave, habría que ajustar la anticoagulación o recurrir a la transfusión de plaquetas. Se debe asimismo monitorizar los niveles de fibrinógeno. También convendría vigilar funciones como la respiratoria, la cardiaca u otras, para adelantarse a posibles complicaciones.

Cabe finalmente añadir que, en los pacientes con una VITT o sospecha de VITT, sería recomendable que la segunda dosis de la vacuna COVID se administrara con preparados basados en ARNm más que en vectores adenovíricos[35].

7. Puntos relevantes

1

La infección por SARS-CoV-2 puede provocar un debut de trombocitopenia inmune; el diagnóstico sigue siendo de exclusión en los pacientes con infección activa.

2

Aunque se debe analizar cada caso de modo individual, en general no se indica tratamiento de primera línea ante recuentos plaquetarios estables $\geq 20 \times 10^9$/L sin sangrado activo. Con recuentos $< 20 \times 10^9$/L y/o sangrado activo, se inicia prednisona a dosis diarias de 0,5–1 mg/kg, manteniéndola un máximo de 2 semanas y retirándola progresivamente hasta su suspensión en un máximo de 8 semanas.

3

En pacientes con COVID grave que ya estuviesen con corticosteroides y presentasen recuentos $< 20 \times 10^9$/L y/o sangrado activo, se podría considerar añadir Ig i.v. a una dosis total de 2 g/kg. En esta situación, el fallo de corticosteroides e Ig i.v. podría propiciar el uso, con precaución, de AR-TPO, o de fostamatinib si el riesgo trombótico fuese particularmente elevado.

4

Se debería evitar el uso de rituximab y de otros inmunosupresores para no interferir con las defensas frente al patógeno, aunque cada caso debería analizarse individualmente.

5

En los pacientes con PTI crónica en tratamiento con corticosteroides, Ig i.v. o AR-TPO y con recuentos de plaquetas adecuados, la infección por COVID-19 no tendría por qué motivar grandes cambios en su tratamiento, ni en el tipo de fármaco ni en la dosificación, aunque se deberán monitorizar estrictamente los recuento de plaquetas.

6

En pacientes con PTI crónica con una recaída motivada por SARS-CoV-2 se recomienda Ig i.v. en caso de trombocitopenia grave, con transfusión de plaquetas solo si existiera sangrado. Los pacientes con PTI controlada con AR-TPO cuyo recuento plaquetario disminuya a causa de la infección pueden aumentar la dosis de dicha medicación o añadir un segundo análogo o fostamatinib. Los corticosteroides, de optarse por ellos, se usarán durante periodos cortos de tiempo.

7

Las mujeres embarazadas con trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19 deben tratarse con dosis bajas de prednisona, asociada a Ig i.v. en caso de gravedad o riesgo hemorrágico elevado; debe considerarse la edad gestacional.

8

La tromboprofilaxis con HBPM debe administrarse incluso en presencia de trombocitopenia inmune e infección grave por COVID-19, siempre que el recuento de plaquetas sea > 30×10^9/L. La anticoagulación o antiagregación se pueden administrar a dosis plenas a partir de recuentos > 50×10^9/L.

9

El riesgo de trombocitopenia inmune secundaria a la vacuna contra el SARS-CoV-2 es bajo y no existe contraindicación para esta en mujeres embarazadas o en pacientes con PTI previa.

8. Bibliografía

1. **Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, De Mel S, Abeysuriya V, Seneviratne SL.** Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. Am J Trop Med Hyg. 2021 Feb 19;104(4):1188–201. PMID: 33606667.
2. **Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al.** Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020 Jun;95(6):E131-E134. Erratum in: Am J Hematol. 2020 Nov;95(11):1442. PMID: 32129508.
3. **Lippi G, Plebani M, Henry BM.** Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020 Jul;506:145–8. PMID: 32178975.
4. **Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, Yang M.** Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Sep;193:110–5. PMID: 32535232.
5. **Alharbi MG, Alanazi N, Yousef A, Alanazi N, Alotaibi B, Aljurf M, El Fakih R.** COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Hematol. 2022 Feb;15(2):157–66. PMID: 35025706.
6. **Chou SC, Chang YC, Liao CK, Chen TC, Sun KJ, Huang WH, Wu YF.** New presentations and exacerbations of immune thrombocytopenia after coronavirus disease 2019 vaccinations: the Taiwan experience. Platelets. 2022 May 19;33(4):531–5. PMID: 35196955.
7. **Fu Y, Cheng Y, Wu Y.** Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virol Sin. 2020 Jun;35(3):266–71. PMID: 32125642.
8. **Xu P, Zhou Q, Xu J.** Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020 Jun;99(6):1205–8. PMID: 32296910.
9. **Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I.** Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. Ann Hematol. 2021 Feb;100(2):309–20. PMID: 33415422.
10. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780–817. PMID: 31770441.
11. **Lippi G, Plebani M, Henry BM.** Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020 Jul;506:145–8. PMID: 32178975.
12. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocyto-

penia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829–66. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604.

13. **Choi PY, Merriman E, Bennett A, Enjeti AK, Tan CW, Goncalves I, et al.** Consensus guidelines for the management of adult immune thrombocytopenia in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2022 Jan 17;216(1):43–52. Erratum in: Med J Aust. 2022 Dec 12;217(11):588. PMID: 34628650.
14. **Mingot-Castellano ME, Alcalde-Mellado P, Pascual-Izquierdo C, Perez Rus G, Calo Pérez A, Martínez MP, et al.**; on behalf GEPTI (Grupo Español de Trombocitopenia Inmune). Incidence, characteristics and clinical profile of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in patients with pre-existing primary immune thrombocytopenia (ITP) in Spain. Br J Haematol. 2021 Aug;194(3):537–41. PMID: 33991422.
15. **Lapietra G, Ferretti A, Baldacci E, Chistolini A, Santoro C.** Immune thrombocytopenia management during COVID-19 pandemic: An Italian monocentric experience. EJHaem. 2022 Mar 9;3(2):453–6. PMID: 35602248.
16. **Bahadoram M, Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR, Hussaini H, Hassanzadeh S.** COVID-19-induced immune thrombocytopenic purpura; Immunopathogenesis and clinical implications. Infez Med. 2022 Mar 1;30(1):41–50. PMID: 35350251.
17. **Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, et al.** The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2013 Sep 12;122(11):1946–53. PMID: 23851398.
18. **Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al.** Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Br J Haematol. 2020 Jun;189(6):1038–43. PMID: 32374026.
19. **Gavín Sebastián O, Lou AC.** Recomendaciones sobre profilaxis de enfermedad tromboembólica (ETV) en el embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2022. Disponible en: https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-sobre-profilaxis-de-enfermedad-tromboembolica-etv-en-el-embarazo-y-puerperio-durante-la-pandemia-covid-19/.
20. **Rampotas A, Watson E, Burton K, Hill QA, Pavord S.** A real-world study of immune thrombocytopenia management during the COVID-19 pandemic in the UK. Br J Haematol. 2022 Jan;196(2):351–5. PMID: 34448203.
21. **Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z.** Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 2020 Oct;20(10):615–32. PMID: 32887954.
22. **Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al.** Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. Am J Hematol. 2021 May 1;96(5):534–7. PMID: 33606296.

23. **Welsh KJ, Baumblatt J, Chege W, Goud R, Nair N.** Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine. 2021 Jun 8;39(25):3329–32. PMID: 34006408.
24. **Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.**; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603–15. PMID: 33301246.
25. **Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al.**; C4591001 Clinical Trial Group. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):239–50. PMID: 34043894.
26. **Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.**; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021 Nov 4;385(19):1761–73. PMID: 34525277.
27. **Moreira ED Jr, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, et al.**; C4591031 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2022 May 19;386(20):1910–21. PMID: 35320659.
28. **Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al.** Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1078–90. PMID: 34432976.
29. **Pérez Arellano JL.** Capítulo 14: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III): tolerancia a los antígenos propios, autoinmunidad. En: de Castro S. Manual de patología general. 8.ª edición. Elsevier España, S.L.U.; 2020.
30. **Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M.** Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Lancet Haematol. 2022 Jan;9(1):e73-e80. PMID: 34774202.
31. **Saudagar V, Patil S, Goh S, Pothiawala S.** Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. Ir J Med Sci. 2022 Apr;191(2):919–20. PMID: 33788135.
32. **Liu Y, Shao Z, Wang H.** SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Thromb Res. 2022 Jan;209:75–9. PMID: 34894531.
33. **Iba T, Levy JH.** Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. Trends Cardiovasc Med. 2022 Jul;32(5):249–56. PMID: 35202800.
34. **Sarkar M, Madabhavi IV, Quy PN, Govindagoudar MB.** COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review. Ann Thorac Med. 2022 Jan-Mar;17(1):1–13. PMID: 35198043.
35. **Schönborn L, Thiele T, Kaderali L, Günther A, Hoffmann T, Seck SE, et al.** Most anti-PF4 antibodies in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia are transient. Blood. 2022 Mar 24;139(12):1903–7. PMID: 35113987.

Capítulo 15
Calidad de vida

Autores

Blanca Sánchez González
Hospital del Mar/Parc de Salut Mar, Barcelona
Javier García Frade
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

1. Consideraciones generales

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) se ve afectada tanto por las manifestaciones clínicas como por los distintos tratamientos que reciben. Varios estudios realizados en pacientes con PTI han objetivado que la calidad de vida del enfermo se ve mermada de forma similar a la de los pacientes con cáncer[1]. Este hecho es particularmente cierto durante la fase inicial de la enfermedad, cuando los síntomas de sangrado siguen siendo frecuentes y cuando los pacientes y sus familiares deben aprender a entender la enfermedad y a cómo reconocer sus síntomas. Además de sangrados y la preocupación por la cifra de plaquetas bajas, los pacientes con PTI experimentan numerosas limitaciones que se pueden perpetuar a lo largo de la evolución de la enfermedad **(Tabla 1)**[2–5]:

Factores relacionados con la calidad de vida en la trombocitopenia inmune primaria (PTI) **Tabla 1**

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

- Síntomas no hemorrágicos asociados a la PTI: fatiga, debilidad, depresión, etc.
- Mayor riesgo de infección, que constituye una de las causas más frecuentes de muerte en la PTI aparte del sangrado, asociada a la esplenectomía y a los tratamientos crónicos.

- Terapia crónica y, en ocasiones, de por vida, que conlleva la aparición de efectos secundarios, especialmente debidos a los corticosteroides.
- Restricciones específicas de género, como riesgo de sangrado durante el embarazo y el parto, o riesgo de trombocitopenia en el recién nacido.
- Estigmatización social asociada a hematomas visibles (deportes, playa, piscina).
- Mayores riesgos de complicaciones al tratar otras enfermedades, por ejemplo, mayor riesgo de sangrado por anticoagulación por arritmias o por enfermedad coronaria cardiaca.
- Tiempo dedicado a visitas al médico y al hospital, que conlleva una productividad reducida, restricciones en el hogar y limitaciones en los viajes, así como cambios notables en el estilo de vida.
- Relativa complejidad de preparación del paciente con PTI por parte del equipo médico de cara a intervenciones quirúrgicas que, en ocasiones, pueden verse demoradas.
- Costes de la terapia, que inciden en los presupuestos hospitalarios y en la economía personal del paciente.

Por todos estos motivos, la evaluación de la CVRS en el paciente con PTI se ha de incorporar a la práctica clínica habitual a la hora de adoptar decisiones terapéuticas compartidas con el paciente y, así, llevar a cabo una buena praxis médica.

2. Impacto de las terapias en la calidad de vida relacionada con la salud

La medición de la información proporcionada directamente por el paciente (*patient-reported outcomes* –PRO–) es un método crítico para evaluar el impacto de la enfermedad y los pros y contras del tratamiento[6]. Se ha venido incorporando a la determinación de la CVRS, ya que ayuda a evaluar las áreas más afectadas de la salud del paciente, incluida la salud física (fatiga, dolor y sueño), la salud psicológica (autoestima, concentración e imagen corporal), la independencia (trabajo y actividades de la vida diaria) y las relaciones sociales (actividad sexual y relaciones personales). En la última década, el interés de la evaluación de la CVRS en los pacientes con PTI ha ido en aumento debido a la introducción de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) dentro del arsenal terapéutico.

Hasta ese momento, la mayor parte de los datos publicados sobre CVRS procedían de series retrospectivas en pacientes tratados en centros de referencia, por lo que existía un sesgo innato de selección[7]. Posteriormente, dentro de los ensayos clínicos de evaluación de eltrombopag y romiplostim se comenzó a evaluar sistemática y rigurosamente la CVRS del paciente con PTI[8–12]. Desde entonces, en la mayor parte de los ensayos clínicos que analizan nuevas estrategias terapéuticas en esta patología ya se considera el impacto sobre estos parámetros.

Además de apoyar la toma de decisiones clínicas y terapéuticas, la evaluación de la CVRS es importante para el desarrollo de fármacos específicos para la enfermedad. Tanto la U.S. Food and Drug Administration (FDA) como la European Medicines Agency (EMA) fomentan el uso de escalas validadas de CVRS, tanto en los ensayos clínicos de fármacos como en la práctica clínica habitual. Aun así, existe una carencia real de evaluación de la CVRS en los enfermos con PTI en la práctica clínica habitual, debida principalmente a que las herramientas diseñadas para evaluar la CVRS en individuos con PTI requieren tiempos largos y son, por lo tanto, difíciles de usar en la práctica clínica.

3. Escalas de valoración de la calidad de vida en la trombocitopenia inmune primaria

Las escalas de medida de la CVRS pueden proporcionar una valoración completa de la situación global del paciente. Existen varias escalas para la valoración de la CVRS en la PTI, de las cuales se enumeran las más importantes a continuación.

3.1. Escalas específicas para trombocitopenia inmune primaria

3.1.1. Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire

El Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ) se ha utilizado en los ensayos clínicos en fase III de desarrollo

de romiplostim **(Tabla 2)**[7]. El cuestionario fue publicado por primera vez en 2007 y está integrado por 44 ítems distribuidos en 11 escalas que evalúan aspectos relacionados con la salud física, psicológicos y emocionales, con la calidad de vida en general, con la actividad social, con la salud reproductiva en las mujeres y con la vida laboral. Cada una de las escalas se valora por parte del paciente mediante una escala de Likert. Los valores de esta oscilan entre 0 y 100, representando una mayor puntuación una mejor percepción subjetiva del estado de salud. La encuesta se realiza antes del inicio del tratamiento y a las 4, 12 y 24 semanas del inicio de este.

Escala de calidad de vida Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)	**Tabla 2**
Salud física	
Escala de síntomas (5 puntos desde continuamente a nunca)	
Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces... 1. ha tenido moratones o puntos rojos? 2. ha tenido heridas o cicatrices tras extracciones de sangre, inyecciones o vías? 3. ha tenido ampollas con sangre en la boca? 4. ha sangrado por algún sitio (nariz, encías, etc.)? 5. ha tenido dolores musculares? 6. ha tenido calambres en las piernas?	
Escala de fatiga/sueño (5 puntos desde continuamente a nunca	
Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces la PTI o su tratamiento... 7. le han causado dificultad para conciliar el sueño? 8. le han hecho despertarse por la noche? 9. le han hecho sentir sueño durante el día? 10. le han hecho sentirse cansado físicamente?	
Escala de molestia	
Durante las 4 últimas semanas, ... 11. ¿cuántas veces se ha sentido poco atractivo/a físicamente debido a hematomas, cicatrices, heridas o efectos de la PTI? (5 puntos desde continuamente a nunca). 12. ¿hasta qué punto la PTI o su tratamiento han afectado a su salud física? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto). 13. ¿hasta qué punto se ha visto afectada su salud física por efecto de la PTI o su tratamiento? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto).	

Las puntuaciones se llevan a cabo mediante escalas de tipo Likert. El total oscila entre 0 y 100. A mayor puntuación, mayor es el grado de salud percibido.
PTI: trombocitopenia inmune primaria.

Escala de calidad de vida Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)	Tabla 2
Escala de actividad (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto	
Durante las 4 últimas semanas, ... 14. ¿cuánto han interferido el efecto de la PTI o su tratamiento en su capacidad de esfuerzo? 15. el hecho de padecer PTI, ¿hasta qué punto ha limitado el tipo de actividades físicas o deportivas que ha llevado a cabo?	
Salud emocional	
Escala psicológica	
Durante las 4 últimas semanas, ... 16. ¿con qué frecuencia ha sentido que no tenía confianza en su salud debido a la PTI o sus tratamientos? (5 puntos desde continuamente a nunca). 17. ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía adaptarse al estrés asociado a su PTI o al tratamiento de esta? (5 puntos desde continuamente a nunca). 18. ¿con qué frecuencia se ha sentido triste o deprimido debido a la PTI o su tratamiento? (5 puntos desde continuamente a nunca). 19. ¿cuánto cree que le han afectado psicológicamente la PTI o sus tratamientos? (5 puntos desde continuamente a nunca). 20. ¿cuánto cree que la PTI o su tratamiento le han alterado negativamente su estado psicológico habitual? (estado mental o emocional) (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto).	
Escala de miedo (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)	
Durante las 4 últimas semanas, ... 21. ¿cuánto miedo a sufrir una hemorragia ha sentido (nariz, encías, etc.). 22. ¿cuánto miedo a morir ha sentido? 23. ¿cuánto miedo ha sentido de encontrarse lejos de su médico/hospital en caso de precisar asistencia médica? 24. ¿cuánto miedo ha sentido de sufrir una infección? 25. ¿cuánto miedo ha sufrido de necesitar una intervención quirúrgica de urgencia?	
Calidad de vida en general	
Durante las 4 últimas semanas, ... 26. ¿hasta qué punto han afectado la PTI o su tratamiento a su calidad de vida? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto). 27. ¿hasta qué punto han influido negativamente la PTI o su tratamiento en su calidad de vida? (7 puntos desde muchísimo a nada en absoluto). 28. ¿he cambiado de modo importante mis hábitos de vida a causa de la PTI? (4 puntos desde estoy totalmente de acuerdo a totalmente en desacuerdo). 29. ¿la PTI evita que haga cosas de mi vida que me apetece hacer? (4 puntos desde estoy totalmente de acuerdo a totalmente en desacuerdo). 30. ¿la PTI evita que mi cónyuge, pareja o familiares hagan cosas que desean hacer? (4 puntos desde estoy totalmente de acuerdo a totalmente en desacuerdo).	

Las puntuaciones se llevan a cabo mediante escalas de tipo Likert. El total oscila entre 0 y 100. A mayor puntuación, mayor es el grado de salud percibido.
PTI: trombocitopenia inmune primaria.

Escala de calidad de vida Immune Thrombocytopenic Purpura-Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)	Tabla 2

Actividad social

Durante las 4 últimas semanas, ...
31. ¿con qué frecuencia ha limitado el hecho de sufrir una PTI su capacidad de participar en actividades sociales? (5 puntos desde continuamente a nunca).
32. ¿con qué frecuencia ha evitado alguna actividad social para evitar el riesgo de infecciones? (5 puntos desde continuamente a nunca).
33. ¿cómo le ha afectado lo que la gente pudiese pensar de sus moratones o cicatrices? (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto).
34. ¿hasta qué punto no ha podido llevar una vida normal debido a su PTI? (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto).

Salud reproductiva (solo para mujeres)

Síntomas menstruales (subescala) (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

Piense en su última regla, ¿cómo le ha afectado...
35. tener reglas más abundantes que antes de sufrir la PTI?
36. tener reglas más largas que antes de sufrir la PTI?
37. tener reglas más dolorosas que antes de sufrir la PTI?

Fertilidad (subescala) (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

¿Hasta qué punto la PTI ha hecho que sea menos probable...
38. que se quede embarazada?
39. que tenga un parto?
40. que adopte un niño?

Vida laboral (5 puntos desde muchísimo a nada en absoluto)

Desde que le fue diagnosticada la PTI, ...
41. ¿hasta qué punto ha influido en la elección de su futuro profesional?
42. ¿hasta qué punto ha influido negativamente en la posibilidad de conseguir un ascenso en el trabajo?
43. ¿hasta qué punto ha influido negativamente en las relaciones con sus colegas?
44. ¿cuánto teme perder su trabajo a causa de la enfermedad?

Las puntuaciones se llevan a cabo mediante escalas de tipo Likert. El total oscila entre 0 y 100. A mayor puntuación, mayor es el grado de salud percibido.
PTI: trombocitopenia inmune primaria.

3.1.2. TP Life Quality Index

El TP Life Quality Index (ILQI) se ha utilizado en pacientes con PTI del Reino Unido y, posteriormente, se ha incluido en el estudio *I-WISh*, que abarca diversos países(13,14). ILQI se desarrolló como un índice de 10 ítems informado por el paciente, en los que se incluyen desde síntomas de sangrado hasta síntomas psicológicos.

3.1.3. Kids ITP Tools

El Kids ITP Tools (KIT) se ha utilizado en estudios de PTI en la población pediátrica y adolescente(15).

3.2. Escalas no específicas para trombocitopenia inmune primaria

El cuestionario más utilizado en PTI ha sido el Short Form 36 Health Survey (SF-36) **(Tabla 3)**[16], empleado en los ensayos *RAISE* y *EXTEND* de desarrollo de eltrombopag. SF-36 incluye 36 ítems que valoran aspectos positivos y negativos relacionados con el estado de salud, más un ítem de transición que valora el cambio experimentado durante el curso del último año. Estos ítems se distribuyen en 8 dimensiones que valoran también aspectos físicos (función física, rol físico, dolor, estado general de salud, vitalidad), sociales (rol social) y psicológicos/emocionales (rol emocional, salud mental). Recientemente, se ha publicado la versión 2.0 del cuestionario, que mejora la claridad y simplifica las preguntas, e incorpora los componentes físico y mental, que resultan de la suma ponderada de las 8 dimensiones principales, con lo que el número total de estas aumenta a 10 **(Tabla 3)**.

La página web de SF-36 (http://www.sf-36.org) ofrece información detallada y periódicamente actualizada sobre el cuestionario de salud, así como un foro de discusión de antiguas y nuevas publicaciones e interpretación de resultados. La **Tabla 4** proporciona información sobre las implicaciones de las puntuaciones obtenidas tras la cumplimentación del cuestionario SF-36.

Escala de calidad de vida Short Form 36 Health Survey (SF-36)	Tabla 3

1. En general, Vd. diría que su salud es:

Excelente – Muy buena – Buena – Regular – Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace 1 año?

Mucho mejor – Algo mejor – Más o menos igual – Algo peor – Mucho peor

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades que Vd. podría hacer en un día normal

- Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos como correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados como mover una mesa, pasar la aspiradora o caminar más de 1 hora?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para coger y llevar la bolsa de la compra?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para caminar 1 km o más?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (unos 100 metros)?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

- Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

Sí, mucho – Sí, un poco – No, nada

4. Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas

Durante las 4 últimas semanas, ...

- ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o sus actividades cotidianas a causa de su salud física?

Sí – No

- ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de su salud física?

Sí – No

- ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas a causa de su salud física?

Sí – No

- ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (le costó más de lo normal) a causa de su salud física?

Sí – No

Escala de calidad de vida Short Form 36 Health Survey (SF-36)	Tabla 3

5. Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas como consecuencia de problemas emocionales (depresión, ansiedad)

Durante las 4 últimas semanas, ...
- ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso?

Sí – No
- ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?

Sí – No
- ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?

Sí – No
- ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada – Un poco – Regular – Bastante – Mucho

6. ¿Tuvo dolor en alguna parte de su cuerpo durante las últimas 4 semanas

Ninguno – Muy poco – Un poco – Moderado – Mucho – Muchísimo
- Durante las últimas 4 semanas ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y tareas domésticas)?

Nada – Un poco – Regular – Bastante – Mucho

7. Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas

- ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca
- ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca
- ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca
- ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca
- ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca
- ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca
- ¿Cuánto tiempo se sintió agotado?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca
- ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?

Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca

Escala de calidad de vida Short Form 36 Health Survey (SF-36)	Tabla 3
8. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo se sintió cansado?	
Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca	
9. Durante las 4 últimas semanas ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?	
Siempre – Casi siempre – Muchas veces – Algunas veces – Solo alguna vez – Nunca	
10. Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases	
• Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas. Totalmente cierta – Bastante cierta – No lo sé – Bastante falsa – Totalmente falsa • Estoy tan sano como cualquiera. Totalmente cierta – Bastante cierta – No lo sé – Bastante falsa – Totalmente falsa • Creo que mi salud va a empeorar. Totalmente cierta – Bastante cierta – No lo sé – Bastante falsa – Totalmente falsa • Mi salud es excelente. Totalmente cierta – Bastante cierta – No lo sé – Bastante falsa – Totalmente falsa	

Para calcular la puntuación, esta se transforma a escala de 0 a 100 (la mejor es 100). Por ejemplo, una pregunta de 3 categorías se puntúa como 0–50–100; con 5 categorías se puntúa como 0–25–50–75–100; con 6 categorías 0–20–40–60–80–100. Las puntuaciones de ítems de una misma dimensión se promedian para crear las puntuaciones de las 8 escalas que van de 0 a 100. Para las nuevas componentes, física y mental, se han propuesto las puntuaciones basadas en normas, cuya principal ventaja es que los resultados son directamente interpretables con respecto a la población de referencia. Así, puntuaciones > 50 o < 50 indican mejor o peor estado de salud, respectivamente, que la media de la población de referencia. Los ítems no respondidos no se consideran. El cálculo online se puede llevar a cabo en http://www.sf36.org/demos/SF-36.html.

Otras escalas menos empleadas son Motivation and Energy Inventory-Short Form (MEI-SF), que valora la energía mental y física además de la motivación social; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Tool-Fatigue *subscale* (FACIT-F), que valora el grado de astenia producido por los procesos crónicos; y Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia (FACT-Th6), que valora el efecto del sangrado sobre la CVRS[17].

4. Datos publicados sobre calidad de vida en trombocitopenia inmune primaria

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, en las series retrospectivas publicadas hasta el desarrollo de los ensayos clínicos con

Implicaciones de los resultados del cuestionario Short Form 36 Health Survey (SF-36)		**Tabla 4**
Dimensión	**Peor puntuación (0)**	**Mejor puntuación (100)**
1. Función física (10 ítems)	Actividad limitada, incluye bañarse o vestirse, debido a la salud.	No limitaciones en ningún tipo de actividad física.
2. Rol físico (4 ítems)	Limitación en la actividad laboral u otras actividades de la vida diaria debido a salud física.	Ningún dolor ni limitaciones debido a salud física.
3. Dolor (2 ítems)	Dolor muy intenso y limitante.	No limitaciones por dolor.
4. Estado general de salud (5 ítems)	Considera mala su propia salud y cree que empeorará.	Considera como excelente su propia salud.
5. Vitalidad (4 ítems)	Cansado en todo momento.	Lleno de vitalidad y energía.
6. Función social (2 ítems)	Problemas físicos o emocionales que limitan la actividad social en gran medida.	Los problemas físicos o emocionales no limitan la actividad social.
7. Rol emocional (3 ítems)	Problemas con el trabajo u otras actividades de la vida diaria debido a problemas emocionales.	Ningún problema con el trabajo u otras actividades de la vida diaria debido a problemas emocionales.
8. Salud mental (5 ítems)	Sentimiento de angustia o depresión todo el tiempo.	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma todo el tiempo.
9. Ítem de transición de salud (1 ítem)	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año.	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año.

los AR-TPO, la evaluación de los pacientes con PTI, para la que se empleaba principalmente la escala SF-36, proporcionaba resultados inferiores a los obtenidos en la población general, en todos los aspectos excepto en la salud mental[2]. Con respecto al examen de la CVRS en la era de los AR-TPO, los pacientes tratados con eltrombopag en el estudio *RAISE* mostraron una mejoría significativa en 7 de las 10 dimensiones de la segunda versión del cuestionario SF-36 (SF-36v2): función física, rol físico, vitalidad, función social, estado emocional, resumen del componente físico, resumen del componente mental.

También se observaba una mejoría al cabo de 6 meses de tratamiento, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, con FACT-Th6[18]. Sin embargo, no existieron diferencias en otras variables analizadas, tales como el dolor, el estado general de salud y la salud mental, evaluados tanto mediante SF-36v2 como mediante MEI-SF y FACIT-F. Las mejorías percibidas en la calidad de vida se asociaron con el aumento en la cifra de plaquetas y el descenso de los eventos hemorrágicos, tanto en su número como en su gravedad. Es posible que la reducción del uso de corticosteroides como tratamiento concomitante durante el tratamiento con eltrombopag contribuyera a la mejoría en la CVRS.

En el caso de romiplostim, el beneficio obtenido en la CVRS en comparación con el asociado al tratamiento habitual no es tan consistente en la literatura existente(10). Empleando el cuestionario ITP-PAQ se obtuvieron mejorías significativas en la gran mayoría de las escalas desde un punto de vista estadístico. Sin embargo, la percepción del beneficio clínico por parte de los pacientes no era muy clara. Existen también datos, no confirmados posteriormente, acerca del mayor beneficio que podría suponer, en términos de CVRS, el uso de este fármaco en pacientes previamente sometidos a esplenectomía en comparación con los no esplenectomizados[11].

5. Terapias alternativas

Muchos pacientes con PTI crónica prueban los llamados métodos complementarios o alternativos a la medicina convencional, que no solo incluyen vitaminas, productos homeopáticos, acupuntura, medicina tradicional china o cambio de dieta, sino también meditación, psicoterapia, oraciones y muchos más. El valor de todos carece de fundamento científico, por lo que su utilidad puede ser discutible. Pero es cierto que muchos pacientes con PTI que los utilizan se sienten mejor y más seguros, por lo que quizás podría mejorar su calidad de vida, aunque este extremo no se ha demostrado. El médico que trate a un paciente con PTI tiene que preguntarle si utiliza dichos métodos alternativos, para conocer la posible interacción de estos con los fármacos empleados habitualmente en la PTI. Se recomienda realizar un seguimiento más exhaustivo cuando los pacientes comienzan a probar terapias alternativas.

6. Información al/del paciente

Para el cumplimiento y la implementación de las recomendaciones y los tratamientos de los pacientes con PTI, es necesario que estos estén bien informados sobre su enfermedad, la evolución de esta y los distintos tratamientos, incluidos los efectos secundarios. Existen numerosas razones por las que el paciente puede disminuir el cumplimiento y la adherencia tanto a las visitas médicas como a los tratamientos. Algunas de estas son las siguientes:

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

Cuando una terapia no logra la respuesta esperada, se debería investigar sobre las posibles circunstancias que rodean al paciente y que pueden influir en su adherencia. Se recomiendan las siguientes medidas para fortalecer esta:

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

7. Puntos relevantes

1

Los pacientes con PTI presentan una CVRS inferior a la de la población general y en las fases iniciales de la enfermedad es comparable a la de los pacientes con cáncer.

2

Resulta recomendable valorar los parámetros de CVRS en pacientes con PTI mediante las escalas de calidad de vida, especialmente las específicas y validadas de PTI, antes del inicio y durante el tratamiento de la enfermedad.

3

La escala más utilizada para valorar la CVRS de los pacientes adultos con PTI es ITP-PAQ.

4

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

5

Al paciente se le debe proporcionar información detallada sobre la enfermedad, el curso heterogéneo de esta, sus manifestaciones clínicas y las opciones terapéuticas.

8. Bibliografía

1. **Trotter P, Hill QA.** Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369–84. PMID: 30568522.
2. **McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL.** Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2008 Feb;83(2):150–4. PMID: 17722072.
3. **Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B.** The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000 Jun 12;160(11):1630–8. PMID: 10847256.
4. **Sarpatwari A, Watson S, Erqou S, Anderson H, Grainger J, Higgins JP, Newland AC.** Health-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia (ITP). Br J Haematol. 2010 Oct;151(2):189–91. PMID: 20666773.
5. **Brown TM, Horblyuk RV, Grotzinger KM, Matzdorff AC, Pashos CL.** Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies. BMC Blood Disord. 2012 Mar 22;12:2. PMID: 22436142.
6. **Lasch KE, Marquis P, Vigneux M, Abetz L, Arnould B, Bayliss M, et al.** PRO development: rigorous qualitative research as the crucial foundation. Qual Life Res. 2010 Oct;19(8):1087–96. PMID: 20512662.
7. **Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL.** A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. Clin Ther. 2007 May;29(5):950–62. PMID: 17697914.
8. **Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group.** Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood. 2013 Jan 17;121(3):537–45. PMID: 23169778.
9. **Khelif A, Saleh MN, Salama A, Portella MDSO, Duh MS, Ivanova J, et al.** Changes in health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia: Findings from the EXTEND study. Am J Hematol. 2019 Feb;94(2):200–8. PMID: 30417939.
10. **Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al.** Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010 Nov 11;363(20):1889–99. PMID: 21067381.
11. **Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, Deuson RR.** Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. Am J Hematol. 2012 May;87(5):558–61. PMID: 22460421.

12. **George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al.** Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. Br J Haematol. 2009 Feb;144(3):409–15. PMID: 19016720.
13. **Cooper N, Cuker A, Bonner N, Ghanima W, Provan D, Morgan M, et al.** Qualitative study to support the content validity of the immune thrombocytopenia (ITP) Life Quality Index (ILQI). Br J Haematol. 2021 Aug;194(4):759–66. PMID: 34263940.
14. **Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al.** Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021 Feb 1;96(2):199–207. PMID: 33107998.
15. **Klaassen RJ, Blanchette VS, Barnard D, Wakefield CD, Curtis C, Bradley CS, et al.** Validity, reliability, and responsiveness of a new measure of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenic purpura: the Kids' ITP Tools. J Pediatr. 2007 May;150(5):510–5, 515.e1. PMID: 17452226.
16. **Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al.** [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. Gac Sanit. 2005 Mar-Apr;19(2):135–50. PMID: 15860162.
17. **Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM.** Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res. 2011 Dec;20(10):1737–44. PMID: 21533818.
18. **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):393–402. Erratum in: Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):382. PMID: 20739054.

Entidades colaboradoras

AMGEN

GRIFOLS

NOVARTIS

sobi
rare strength

GRUPO ESPAÑOL DE PTI